



# **REVISIÓN DE LOS SIGNOS CLÍNICOS OCULARES EN MIASTENIA GRAVIS**

**TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE  
“GRADO EN MEDICINA”**

**Presentado por:**

**D. JORGE RAMÓN BENLLOCH**

**Tutor/a:**

**Dr. CARLOS PERLA MUEDRA**

**Valencia, a 11 de MAYO de 2021**



Universidad  
**Católica de  
Valencia**  
San Vicente Mártir

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD



Universidad  
**Católica de  
Valencia**  
San Vicente Mártir

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD



## AGRADECIMIENTOS

*Gracias a mi tutor, el Dr. Carlos Perla, por todo el tiempo dedicado a guiarme en la elaboración de este TFG, por sus consejos y por su ayuda, que han hecho posible la realización de este trabajo.*

*Al Dr. Juan Marín por mostrarnos en 3º de carrera lo bonito de la visión clínica de las patologías, así como de la oftalmología.*

*A toda mi familia. A mis padres, por haber hecho posible que pueda llegar a desarrollarme en la profesión que he elegido, por su apoyo y su incondicional e inmerecida confianza en mis capacidades. A mi hermana, por haberme enseñado la belleza de la medicina, hacer que me enamorara de mi futura profesión y por ser la mejor sherpa que alguien puede tener para este camino. Y a los tres, por todo vuestro amor, os quiero, incluido al cuñado.*

*A mis amigos, por compartir conmigo todos los mejores momentos en los últimos seis años; a Alba, a mis "agonías", pero en especial a mis "AERI", esto es para vosotros ... jugadores.*



Universidad  
**Católica de  
Valencia**  
San Vicente Mártir

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD



## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	12
<b>ABSTRACT</b> .....	13
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	14
<b>1.1. Epidemiología</b> .....	15
<b>1.2. Fisiopatología</b> .....	16
<b>1.2.1. Unión neuromuscular</b> .....	16
<b>1.2.2. Anticuerpos</b> .....	19
<b>1.3. Síntomas y signos</b> .....	21
<b>1.4. Asociaciones</b> .....	25
<b>1.5. Diagnóstico diferencial</b> .....	27
<b>1.6. Diagnóstico</b> .....	30
<b>1.6.1. Test de hielo</b> .....	31
<b>1.6.2. Rest test</b> .....	31
<b>1.6.3. Prueba de edrofonio</b> .....	31
<b>1.6.4. Determinación de anticuerpos</b> .....	31
<b>1.6.5. Estudios electrodiagnósticos</b> .....	34
<b>1.6.6. Otras pruebas:</b> .....	37
<b>1.7. Pronóstico y progresión</b> .....	38
<b>1.8. Tratamiento</b> .....	39
<b>1.8.1. Inhibidores de la acetilcolinesterasa: piridostigmina</b> .....	40
<b>1.8.2. Inmunoterapia</b> .....	41
<b>1.8.3. Timectomía</b> .....	43
<b>1.8.4. Blefaroplastia y cirugía del estrabismo</b> .....	44
<b>1.8.5. Dispositivos ortopédicos</b> .....	44
<b>2. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO</b> .....	45
<b>3. HIPOTESIS</b> .....	45
<b>4. OBJETIVOS</b> .....	46
<b>5. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	46
<b>5.1. Caso clínico</b> .....	46
<b>5.2. Búsqueda bibliográfica</b> .....	46
<b>5.3. Criterios de inclusión</b> .....	48
<b>5.4. Criterios de exclusión</b> .....	48



5.5. Selección de artículos.....	48
6. RESULTADOS .....	52
6.1. Descripción del caso clínico .....	52
6.2. Resultados de la revisión.....	57
6.2.1. Signos clínicos.....	59
6.2.2. Pruebas complementarias .....	63
7. DISCUSIÓN.....	66
8. CONCLUSIONES.....	70



## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Distribución incidencia miastenia gravis por edad y sexo.....	16
Figura 2: Estructura AChR.....	18
Figura 3 Esquema estructura membrana postsináptica durante su formación .....	18
Figura 4: Mecanismo de lesión anticuerpos anti AChR.....	20
Figura 5: Signo de Peek.....	23
Figura 6: Signo de la cortina.....	24
Figura 7: Test de Simpson .....	24
Figura 8: Algoritmo diagnóstico sugerido para OMG.....	30
Figura 9: Prueba de estimulación repetitiva (RNS) compatible con MG .....	35
Figura 10: Esquema realización de electromiografía de fibra única .....	35
Figura 11: Electromiografía de fibra única (SFEMG).....	36
Figura 12: Imagen de masa mediastínica en TC compatible con timoma .....	37
Figura 13: Algoritmo tratamiento OMG .....	40
Figura 14: Algoritmo selección de artículos .....	49
Figura 15: Test de edrofonio.....	54
Figura 16: Test de hielo.....	56



## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Comorbilidades en miastenia gravis.....	26
Tabla 2: Diagnóstico diferencial miastenia gravis .....	28
Tabla 3: Escala de evidencia CEBM .....	50
Tabla 4: Grados de recomendación según nivel de evidencia .....	51
Tabla 5: Significado de los grados de recomendación.....	51
Tabla 6: Artículos seleccionados.....	57
Tabla 7: Resultados sensibilidad y especificidad .....	65



## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Abreviaturas	Significado
AChR	Receptor de acetilcolina
AUC	Área bajo la curva
CDR	Clinical Decisión Rule
CEBM	Centre of Evidence-Based Medicine
CMAP	Potencial de Acción Muscular Compuesto
CPEO	Oftalmoplejia Externa Progresiva Crónica
EPP	Potencial terminal de membrana / End Plate Potential
FPF	False Positive Fraction
GMG	Miastenia Gravis Generalizada
LRP4	Lipoproteína Asociada a Proteína 4
MeSH	Medical Subject Heading
MG	Miastenia Gravis
MGFA	Fundación Americana de Miastenia Gravis
MIR	Región Inmunogénica Principal
MuSK	Tirosin kinasa músculo específica
OMG	Miastenia Gravis Ocular
RNS	Estimulación nerviosa lenta repetitiva
SFEMG	Electromiografía de fibra única
TPMT	Tiopurina metiltransferasa

## RESUMEN

**Fundamento y objetivos.** Realizamos una revisión bibliográfica de los signos clínicos oculares de la miastenia gravis a propósito de un caso clínico, cuyas pruebas complementarias resultaron negativas.

**Material y método.** La búsqueda de la bibliografía fue principalmente mediante las bases de datos MEDLINE (Pubmed) e ISI Web of Knowledge (Web Of Science). A partir de estas búsquedas se incluyeron estudios de casos y controles, de cohortes y transversales sobre los signos clínicos, bedside test y otras pruebas complementarias, y se excluyeron los artículos que no profundizaran en los aspectos a revisar. Para la valoración del nivel de evidencia y grado de recomendación de los trabajos se ha empleado la escala del Centre of Evidence-Based Medicine of Oxford.

**Resultados.** Se han seleccionado 12 artículos que estudian la sensibilidad y especificidad de diferentes signos clínicos, bedside test y otras pruebas, así como otros parámetros que los evalúan y comparan entre sí.

**Conclusiones.** En el diagnóstico de la miastenia gravis ocular las pruebas confirmatorias son muy poco sensibles y no muchos pacientes cuentan con su positividad para el diagnóstico de confirmación, como ocurre en nuestro caso clínico. Por este motivo los signos clínicos oculares y los bedside test como el test de hielo, test de edrofonio, el rest test, así como la SFEMG juegan un papel muy importante en su diagnóstico.

*Palabras clave: Miastenia gravis, examen físico, diagnóstico, electrodiagnóstico, pruebas serológicas.*



## ABSTRACT

**Basis and objectives.** We performed a bibliographical review about the ocular signs in myasthenia gravis disease based on a clinical case which diagnostical complementary test became negative.

**Methods.** The research in the bibliography was mainly through the data base MEDLINE (Pubmed) and ISI Web of Knowledge (Web Of Science). By this research we selected case and control studies, cohort studies and transversal studies about clinical signs, bedside test and other diagnostical exams. Papers which did not focus enough on the main topic of these review were excluded. The Centre of Evidence-Based Medicine of Oxford classification was used for the level of evidence and grade of recommendation assessment of the papers.

**Results.** 12 papers were chosen which study the sensibility, specificity and other interesting parameters related to diagnostic performance of different clinical signs, bedside test and other exams.

**Conclusions.** At the myasthenia gravis diagnosis, all the confirmatory tests have a low sensibility, which means that most of the patients could not have a confirmatory diagnostic of MG, as well as happens in our patient. For this reason, the ocular signs in physical examination, the bedside test like the icepack test, the edrophony test and the rest test, and the SFEMG take an important place at the ocular myasthenia gravis diagnosis.

*Keywords: Myasthenia gravis, physical examination, diagnosis, electrodiagnosis, serologic test.*



## 1. INTRODUCCIÓN

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad con base autoinmune que afecta a la unión neuromuscular, más concretamente en la membrana postsináptica, que cursa con debilidad y fatiga muscular fluctuante sin asociar atrofia ni alteraciones sensitivas o de reflejos tendinosos. Existen algunas formas no autoinmunes de esta enfermedad, denominadas “miastenias congénitas”, aunque son muy poco comunes (1).

Presenta una baja incidencia, entre 1,7 y 30 casos por millón de personas al año (2). Aun así, respecto a las enfermedades que actúan sobre la unión neuromuscular, es la más común, con una prevalencia de unos 77 casos por millón.

El grueso de los pacientes suele debutar con esta patología en edades cercanas a los 30 años o a los 50, puesto que esta enfermedad muestra una distribución bimodal con 2 picos de incidencia máxima a esas edades. La sintomatología en este debut suele afectar a la musculatura extraocular, pudiendo producir ptosis y diplopía, sin dolor ni déficits sensoriales asociados (3).

Al afectar a la unión neuromuscular, la sintomatología va a evidenciarse en musculatura estriada, por lo que encontramos debilidad y fatigabilidad muscular que más frecuentemente afecta a músculos extraoculares, músculos faciales, bulbares, músculos del cuello, de la cintura escapular y de la cintura pélvica, siendo común el debut con síntomas oftálmicos, como es el caso de nuestro paciente. Cuando la debilidad se restringe exclusivamente a los músculos oculares se denomina miastenia gravis ocular (OMG) (4).

Este subtipo de miastenia gravis está definido por presentar únicamente manifestaciones oculares que están producidas por la afectación en uniones postsinápticas de los músculos extraoculares y el elevador del párpado, y representa aproximadamente a la mitad de los pacientes en el debut de la enfermedad (5). La mayor parte de ellos asociarán debilidad generalizada a lo largo del tiempo, pero si pasados 2 años se mantiene exclusivamente la sintomatología ocular, la probabilidad de generalizarse disminuye considerablemente (1).



El diagnóstico de las formas oculares puras es difícil y se basa en la valoración clínica detallada de los signos oculares, dado que en un porcentaje elevado las pruebas complementarias son normales (6).

En el presente TFG se revisan los signos clínicos oculares de la miastenia gravis.

El caso presentado en este trabajo es un varón, de 41 años, que en el año 2017 acude al servicio de oftalmología del hospital Arnau de Vilanova, remitido por su médico de atención primaria presentando síntomas oftalmológicos, concretamente ptosis palpebral con fatigabilidad compatible con miastenia gravis ocular.

### **1.1. Epidemiología**

La miastenia gravis es una enfermedad poco frecuente, con una prevalencia estimada de unos 77 casos por millón de habitantes, con una incidencia que se encuentra entre 1,7 y 30 casos por millón de persona al año, y concretamente la OMG, de 1,13 casos por 100.000 personas año (2). Ambas, incidencia y prevalencia, han mostrado una tendencia al alza en los últimos años. Esta tendencia se encuentra en discusión de si es debida puramente a la mejora en el diagnóstico de esta enfermedad o si se trata de un aumento real de la incidencia. Estudios como los de Casetta et al. (7) evidenciarían un aumento de casos de miastenia gravis de comienzo tardío, pareciendo indicar que el aumento es debido a factores como el envejecimiento de la población junto a la mayor capacidad diagnóstica desarrollada a lo largo de los años.

Respecto a la edad de debut encontramos una distribución etaria bimodal, con un pico alrededor de los 30 años, dentro del cual hay un predominio en mujeres, y otro entre los 60 y 80, con predominio en hombres. Según esta distribución podemos clasificar a los pacientes con miastenia gravis de inicio temprano (comienzo antes de los 50 años) o de inicio tardío (comienzo después de 50 años). (8,9)

En estos pacientes con MG se estima que un 85% debutan con síntomas compatibles con miastenia gravis ocular, y que con el tiempo puede progresar a miastenia gravis generalizada (GMG). Estudios de cohortes sobre la progresión de la OMG hacia GMG como el de Hendricks et al (2) evidencian que sobre un 55% de los pacientes con OMG acaban desarrollando GMG, de los cuales el 50% evolucionan a GMG durante el primer año, el 72% durante los dos primeros años y el 94% durante los primeros cinco años. Estos resultados concuerdan con los de estudios realizados por Nagia et al y Sommer et al. (10,11).

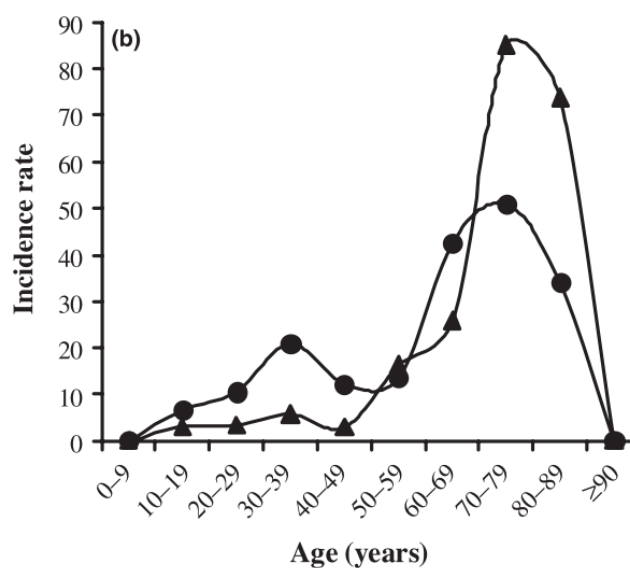


Figura 1: Distribución incidencia miastenia gravis por edad y sexo (9)

## 1.2. Fisiopatología

### 1.2.1. Unión neuromuscular

La unión neuromuscular, y concretamente la membrana postsináptica, es la estructura central sobre la cual tiene lugar la fisiopatología de la MG, por lo que para su comprensión es importante conocer su estructura, así como la fisiología normal de los potenciales de acción que llevan a producir la contracción de las fibras musculares.

En primer lugar, respecto a la formación del potencial de acción que produce la contracción de la fibra muscular, el proceso comienza con la excitación de la segunda motoneurona, la cual libera acetilcolina al espacio sináptico. Esta se une



a los receptores de acetilcolina que abren canales de sodio, produciendo el llamado potencial de membrana terminal o end plate potential (EPP). Este EPP constituye el estímulo eléctrico que produce un potencial de acción en la fibra muscular, generando así su contracción, y en condiciones normales su amplitud suele ser mayor a la necesaria. Esta diferencia de amplitud entre el umbral necesario y el EPP se denomina “factor protector” (1,12). Este factor protector es el que permite que, frente a la caída fisiológica de la liberación de acetilcolina ocurrida ante una actividad sostenida, siga produciéndose potencial de acción en la fibra muscular, aunque la amplitud del EPP disminuya.

En segundo lugar, la estructura de la membrana postsináptica está formada por diversas proteínas y receptores que interactúan entre sí en un complejo sistema de reacciones en cascada, tanto para formar como mantener esta estructura y para permitir la formación del EPP. Los principales elementos de esta membrana son los receptores de acetilcolina (AChR), la lipoproteína asociada a proteína 4 (LRP4) y los receptores tirosin quinasa músculo específica (MuSK), aunque encontramos muchas otras estructuras proteicas que también intervienen en estos procesos como la agrina, el colágeno Q, la titina, la coactina y la rapsina, entre otros (6,13).

El receptor nicotínico de acetilcolina en el músculo es una de las estructuras más importantes en la fisiopatología de la MG, puesto que produce el EPP. Consiste en un heteropentámero glicoproteico formado por cinco subunidades, dos subunidades alfa, una subunidad beta, una subunidad delta y otra épsilon, o gamma en el caso de ser el isotipo fetal, las cuales se encuentran rodeando un canal iónico. La unión selectiva de acetilcolina a las dos subunidades alfa, concretamente a los puntos de unión que se encuentran entre las subunidades alfa-épsilon (gamma en el caso del subtipo fetal) y entre la alfa-delta, produce la apertura del canal iónico, lo que permite el paso de cationes  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  produciendo la despolarización de la membrana postsináptica (14).

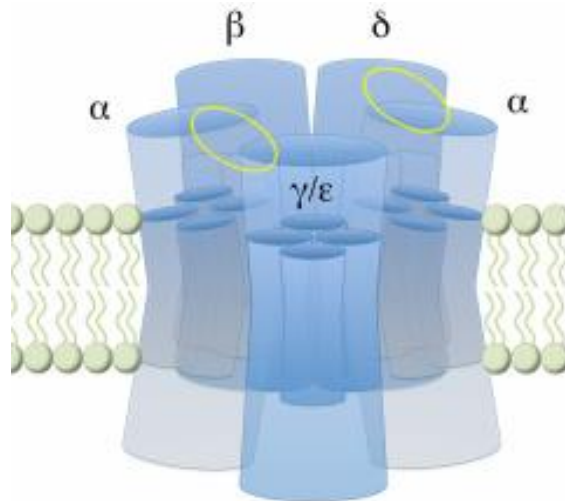


Figura 2: Estructura AChR (14).

Las elipses amarillas representan el punto de unión a acetilcolina

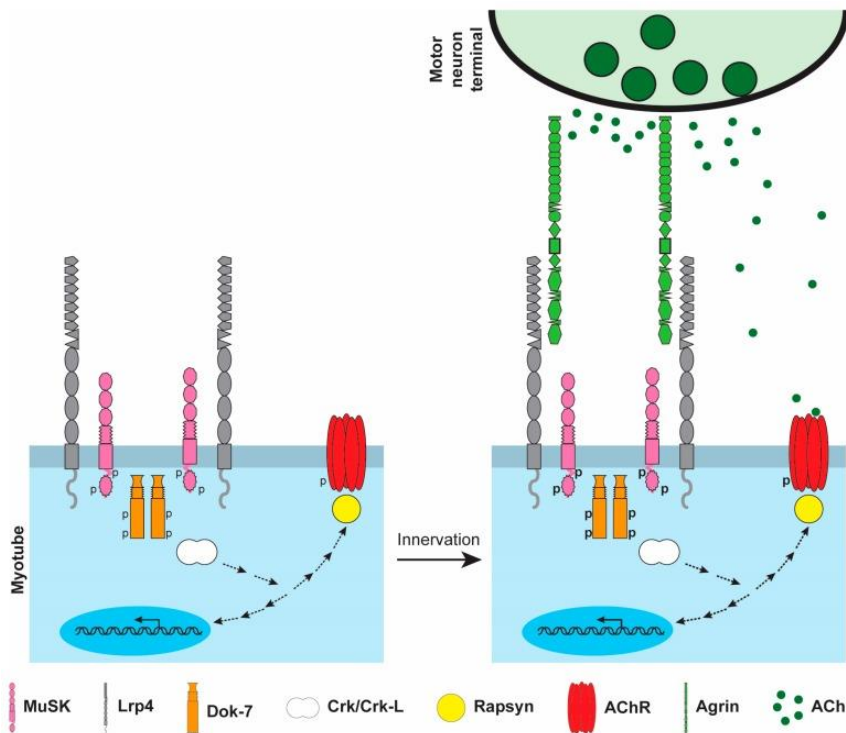


Figura 3 Esquema estructura membrana postsináptica durante su formación (13)



### **1.2.2. Anticuerpos**

La fisiopatología de la MG se centra en el daño de las estructuras de la membrana postsináptica, producido por anticuerpos que actúan contra esta. Existen diversos anticuerpos descritos, siendo los 3 más destacados los anticuerpos anti AChR, los anti MuSK y los LRP4.

- AChR: Los anticuerpos anti AChR son los que más comúnmente encontramos en los pacientes con MG. Estos anticuerpos producidos por linfocitos B son policlonales, debido al fenómeno de conmutación de isotipo o “class switching”, por lo que existen diferentes subtipos dirigidos contra los mismos epítomos, produciendo de esta forma diferentes mecanismos que acaban dañando la membrana postsináptica de la placa motora (15). El epítomo contra el que se dirigen la mayoría de estos anticuerpos es la región inmunogénica principal (MIR) localizada en las subunidades alfa, aunque existen otros puntos de unión (16). Los diferentes mecanismos fisiopatológicos mediante los que los anticuerpos atacan a los AChR son: (17)
  - Unión del anticuerpo al receptor en el sitio de unión con la acetilcolina, bloqueando la interacción de esta con su receptor.
  - Internalización de los AChR mediante la unión con el receptor.
  - Activar el complemento por la vía clásica. Esto es debido a que la gran mayoría de los anti AChR son IgG1. La activación del complemento produce un daño en toda la membrana postsináptica.

Estas tres formas de afectación se acaban traduciendo en una menor cantidad de AChR y también en una menor función de los canales de sodio, ambos implicados en la formación del EPP.

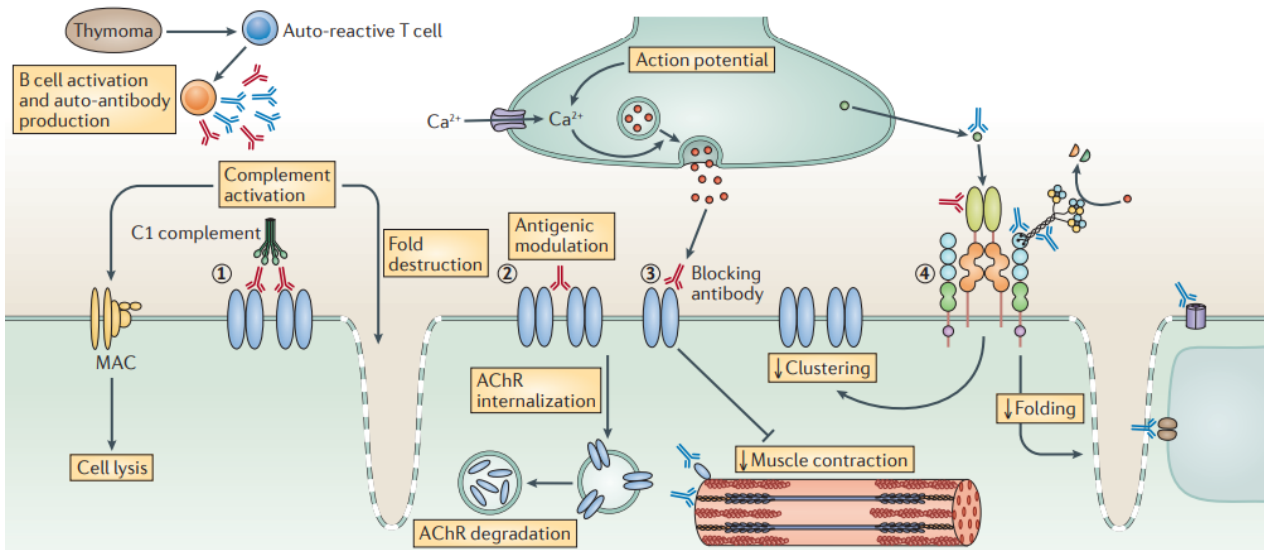


Figura 4: Mecanismo de lesión anticuerpos anti AChR (18)

1) Activación del complemento; 2) Internalización de AChR; 3) Bloqueo del sitio de unión a acetilcolina

- MuSK: La tirosin kinasa músculo específica es un receptor cuya activación y fosforilación, favorecida por el complejo agrina-LRP4 entre otras, desencadena una serie de cascadas moleculares que concluyen en la formación y mantenimiento de los clusters de AChR (13). Los anticuerpos anti MuSK son sobre todo IgG4, los cuales no tienen capacidad de activar el complemento, siendo su mecanismo patológico la inhibición directa de la unión de LRP4 a MuSK, impidiendo su fosforilación (19).
- LRP4: La lipoproteína asociada a proteína 4 parece ser que tiene una función receptora de agrina, la cual, como ya hemos comentado, al unirse a la LRP4 inducen la fosforilación de los receptores MuSK los cuales intervienen en una serie de cascadas señaladoras que tienen como objetivo una la formación de clusters de AChR (13). Los mecanismos patogénicos de estos anticuerpos son varios, desde impedir de forma directa la unión de LRP4 con MuSK, producir la internalización y degradación de estos receptores o incluso el daño en la membrana postsináptica por



activación del complemento, ya que, al igual que ocurre con los anticuerpos anti AChR, la mayoría son del subtipo IgG1 (20).

Además de contra estas tres estructuras podemos encontrar otros anticuerpos frente a otros elementos que componen la membrana postsináptica y que intervengan en la formación de clusters de AChR como las ya mencionadas agrina, colágeno Q, titina, coactina y rapsina.

Todas estas afectaciones de los múltiples anticuerpos van a producir de diversas formas un mismo resultado, la reducción de los AChR, lo que va a significar una disminución del EPP eliminándose el factor protector comentado anteriormente. Por este motivo, al realizar una contracción mantenida y haber disminuido este factor protector, puede resultar en una amplitud del EPP insuficiente para superar el umbral del potencial de acción de la fibra muscular, de forma que no se contraiga y produzca una sintomatología propia de la MG.

### **1.3. Síntomas y signos**

En la MG, la musculatura extraocular parece tener una mayor sensibilidad a los mecanismos patogénicos que la producen, por lo cual, las primeras manifestaciones suelen ser oftalmológicas. La justificación a esta mayor sensibilidad de la musculatura extraocular podría encontrarse en cuatro puntos que la diferencian del resto de musculatura y que la hacen más susceptible a mostrar sintomatología (5) :

- La reducción del potencial de placa terminal, producida por una menor densidad de receptores de Acetilcolina junto a un menor desarrollo de los pliegues sinápticos, ambas características de los músculos extraoculares
- Mayor ratio de estimulación de motoneurona necesaria para producción de potencial de placa terminal
- Las fibras con uniones neuromusculares que producen contracción tónica (más del 20% en musculatura extraocular) son muy sensibles a disminuciones del potencial de placa terminal, evento que ocurre en la MG.



- Niveles menores de reguladores del complemento por la vía intrínseca, los cuales protegen la superficie postsináptica de las uniones neuromusculares del daño mediado por el complemento.

### **Sintomatología**

La clínica de la OMG va a estar producida por la debilidad y fatigabilidad del músculo elevador del párpado superior, los músculos extraoculares y el músculo orbicular de los ojos, dando la siguiente sintomatología:(1)

- Por afectación del músculo elevador del párpado superior: ptosis palpebral (unilateral o bilateral y normalmente asimétrica)
- Por afectación de los músculos extraoculares: diplopía binocular por oftalmoparesia con pupilas normorreactivas, pudiendo ser horizontal, vertical u oblicua y que desaparece al cubrir uno de los ojos.
- Por afectación del músculo orbicular: ectropion, signo de Peek.

Es característico que estos síntomas mejoren con el reposo y el sueño, con el frío y con fármacos anti acetilcolinesterásicos, y por el contrario empeoran con el avance de la jornada. Por eso solemos encontrar un patrón en el que los síntomas fluctúan a lo largo del día, siendo más leves por la mañana (al despertarse) y aumentando por la tarde-noche.

### **Signos**

**Signo de Cogan:** Consiste en pedirle al paciente que mantenga la mirada hacia abajo durante 15 segundos y que a continuación mire hacia arriba, volviendo a posición inicial. Es positivo si se observa una contracción espasmódica del párpado superior, que se eleva más de lo previsto para inmediatamente volver a caer, justo después de devolver la mirada a la posición inicial (1).

**Signo de Peek:** Se le pide al paciente que cierre los ojos, produciendo una contracción del músculo orbicular. El signo es positivo si al mantener los ojos cerrados durante un tiempo el paciente es incapaz de mantener el cierre forzado y la hendidura palpebral se abre mostrando parte de la esclera, dando la impresión de que el paciente está realizando una miradita. (21)



*Figura 5: Signo de Peek (22)*

**Realce de la ptosis palpebral o signo de la cortina:** Este signo se visualiza en pacientes con ptosis bilateral en los que aparentemente solo se observa en un lado, pues el contralateral está hipercontraído compensando aparentemente la ptosis, al pedirles que miren hacia arriba y elevarles pasivamente el párpado que presente una mayor ptosis. En caso de ser positivo veremos como el párpado contralateral cae pudiendo incluso llegar a cerrar el ojo. Es importante que para la realización de esta maniobra el paciente no parpadee (23). Este fenómeno ocurre por la denominada ley de Hering de la inervación que consiste en que, debido a la inervación de los párpados superiores para su sincronía, estos dos músculos reciben la misma estimulación, por lo que, al subir pasivamente el párpado más afecto estamos disminuyendo la necesidad de estimulación nerviosa y esta se reduce, produciendo que el párpado contralateral caiga. Además de en esta situación, la ley de Hering de la inervación también es notable en las ptosis palpebrales unilaterales de cualquier etiología, puesto que podemos encontrar en el ojo contralateral una retracción palpebral, la cual se corrige al realizar el test del

edrofonio, no por acción directa en el párpado retraído, sino por la corrección del párpado ptótico (24).



Figura 6: Signo de la cortina (22)

**Test de Simpson:** se le pide al paciente que mantenga la mirada hacia arriba durante al menos 1 minuto. La prueba es positiva si se manifiesta fatigabilidad muscular en forma de realce de ptosis palpebral (25).



Figura 7: Test de Simpson (26)

**Test de Bienfang:** Consiste en pedir al paciente que cierre los ojos de forma forzada, produciendo así una contracción voluntaria del músculo orbicularis oculi, de 5 a 10 segundos tras los que abrirá los ojos y volverá la mirada a la posición de inicio. El test es positivo si, al igual que en el signo de Cogan, aparecen contracciones espasmódicas del párpado superior, el cual se eleva más de lo previsto para acto seguido volver a caer (1).



#### 1.4. Asociaciones

Como enfermedad con base autoinmune que es, la MG puede asociar diversas patologías que podemos agrupar en autoinmunes, cardiovasculares, neurológicas y del aparato respiratorio.

Respecto a las enfermedades autoinmunes encontramos un aumento del riesgo de padecer estas entidades en pacientes con MG, con un aumento de la frecuencia de estas de entre el 25 y el 78% respecto a pacientes que no padecen MG (27). Entre estas enfermedades podemos encontrar la tiroiditis autoinmune, la cual es la asociación más común, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, así como neuromielitis óptica y, aunque en menor medida, la esclerosis múltiple. La distribución de la comorbilidad con estas patologías es diferente para las MG de aparición tardía y para las MG de aparición temprana, ya que, la MG de aparición temprana suele asociar estas enfermedades con mayor frecuencia. Entre estas asociaciones podemos destacar la especial relación entre la enfermedad tiroidea y la OMG (28).

Por otro lado tenemos enfermedades cardíacas originadas por reacciones cruzadas con músculo cardíaco, produciendo miocarditis o disfunciones cardíacas menores como cambios en la onda T o prolongación del Q-T (28). No obstante, estudios poblacionales como los de Owe et al (29) no evidencian un aumento de la manifestación de enfermedades cardíacas o de su mortalidad.

También podemos encontrar un aumento de la frecuencia de neoplasias hematológicas, cáncer de pulmón y cáncer de mama, aunque este aumento suele asociarse a la presencia de timoma, como evidencian estudios como el de Pendersen et al (30), el cual está presente en un 10-15% de los pacientes con MG, así como síndromes paraneoplásicos como el síndrome de POEMS y otras entidades autoinmunes como polimiositis y neuromiotonía (6).



Tabla 1: Comorbilidades en miastenia gravis (28)

Enfermedad asociada	Subgrupo MG	Comentarios
Enfermedades autoinmunes		
-Enfermedad tiroidea autoinmune -LES  -DM tipo I	Ocular, EOMG EOMG, LOMG, MG- timoma, Musk EOMG	
Enfermedades cardiacas		
-Cardiomiositis  -Alteraciones en ECG  -Disfunción autonómica	LOMG, MG-timoma   MG-timoma	Anticuerpos anti-canales de potasio Kv 1.4 muscular Inespecíficos, relevancia clínica indeterminada Simpático y parasimpático
Cáncer		
-Linfoma -Linfoepitelioma -Síndromes paraneoplásicos -Aumento general del riesgo de cáncer	MG-timoma MG-timoma MG-timoma	Resultados controversiales  Resultados controversiales, solo definido para MG con timoma
Enfermedades del sistema nervioso		
-Encefalitis autoinmune -ELA	MG-timoma AChR-MG	Rara Rara, casos descritos
Enfermedades respiratorias		
-Infecciones		
EOMG, MG de comienzo temprano; LOMG, MG de comienzo tardío; LES, Lupus eritematoso sistémico; MuSK, muscle-specific tyrosine kinase; DM diabetes mellitus; RCG, electrocardiografía; ELA, esclerosis lateral amiotrófica; AChR, receptor de acetilcolina		



### **1.5. Diagnóstico diferencial**

Los síntomas que puede producir la miastenia gravis ocular, como la ptosis, la oftalmoplejía, la diplopía son síntomas que comparte con otras entidades, por lo que será de gran importancia realizar diagnóstico diferencial con cada una de ellas. Para poder diferenciar la OMG de otras entidades será de gran importancia tanto una exploración más detallada de estos síntomas y sus características, así como pruebas enfocadas a descartar otras patologías.

Algunas de las enfermedades con las que podríamos hacer diagnóstico diferencial y las características que nos permiten distinguirlas se muestran en la tabla 1



Tabla 2: Diagnóstico diferencial miastenia gravis (1)

Enfermedad	Características distintivas
Oftalmopatía tiroidea	La orbitopatía de la enfermedad de Graves puede causar oftalmoplejías variables de carácter restrictivo, pero no suele asociar ni ptosis sino retracción palpebral, ni debilidad del músculo orbicular del ojo. Suele asociar edema periorbitario y proptosis
Miopatías mitocondriales	La oftalmoplejía externa progresiva crónica (CPEO) produce ptosis bilateral, pero simétrica. También puede producir graves restricciones en la movilidad ocular. No suele asociar diplopía. En algunos síndromes como el de Kearns Sayre asocian patología de la retina y cerebelar.
Neuropatías craneales	Lesiones de los pares craneales III, IV, VI o el fascículo longitudinal medial producen oftalmoplejía. Lesiones intracraneales como: <ul style="list-style-type: none"><li>- Lesiones que producen efecto masa</li><li>- Infarto troncoencefálico</li><li>- Traumatismo</li><li>- Infecciones</li><li>- Polineuropatía de Miller-Fisher</li></ul> Pueden afectar a diversos pares craneales y simular OMG. Es importante la valoración pupilar puesto que en MG no hay afectación pupilar.
Distrofia muscular oculofaríngea	La distrofia muscular oculofaríngea puede producir ptosis bilateral asimétrica. Suelen asociar disartria y disfagia, pero no diplopía y suele haber antecedentes familiares ya



Tabla 3: Diagnóstico diferencial miastenia gravis (1)

	que se trasmite con herencia autosómica dominante
Distrofia miotónica	La distrofia miotónica puede presentar ptosis bilateral, en ocasiones asociada a oftalmoplejía. También asocian disfagia, disartria, arritmias y cataratas, así como debilidad en musculatura distal de extremidades y debilidad en la flexión del cuello. La miotonía de percusión y de agarre suelen estar presentes a la exploración y empeora con el frío
Síndrome de miastenia congénita	El síndrome de miastenia congénita puede debutar en edad adulta y puede ser fácilmente confundido con miastenia gravis autoinmune seronegativa. Sospechar si no funciona el tratamiento de MG
Miopatías congénitas	Algunas miopatías congénitas pueden debutar en edad adulta, pudiendo producir oftalmoplejía y ptosis. Suele asociar síntomas bulbares además de afectación en función respiratoria
Foria descompensada	Pueden producir diplopía o visión borrosa.
Insuficiencia de convergencia	Puede causar diplopía, está producida por incapacidad para mantener la convergencia binocular en la visión de cerca. Aunque suele ser idiopática debemos pensar en ella si antecedentes de traumatismo, daño isquémico, neurodegenerativo o metabólico.

## 1.6. Diagnóstico

Para el diagnóstico de esta entidad se requiere de evaluación de la sintomatología y exploración acompañada de pruebas diagnósticas que puedan confirmar el diagnóstico. Así pues el algoritmo diagnóstico, mostrado en la figura 2, comienza con la evaluación clínica del paciente, observando la presentación de los ya mencionados síntomas propios de la miastenia gravis ocular: la ptosis palpebral, la oftalmoparesia con pupilas isocóricas y normorreactivas y diplopía, que empeoran con fatigabilidad, además de los signos típicos como el signo de Peek, el signo de la cortina y el signo de Cogan.(6)

Esta sospecha clínica podría ser reforzada también con pruebas no farmacológicas como el test del hielo.

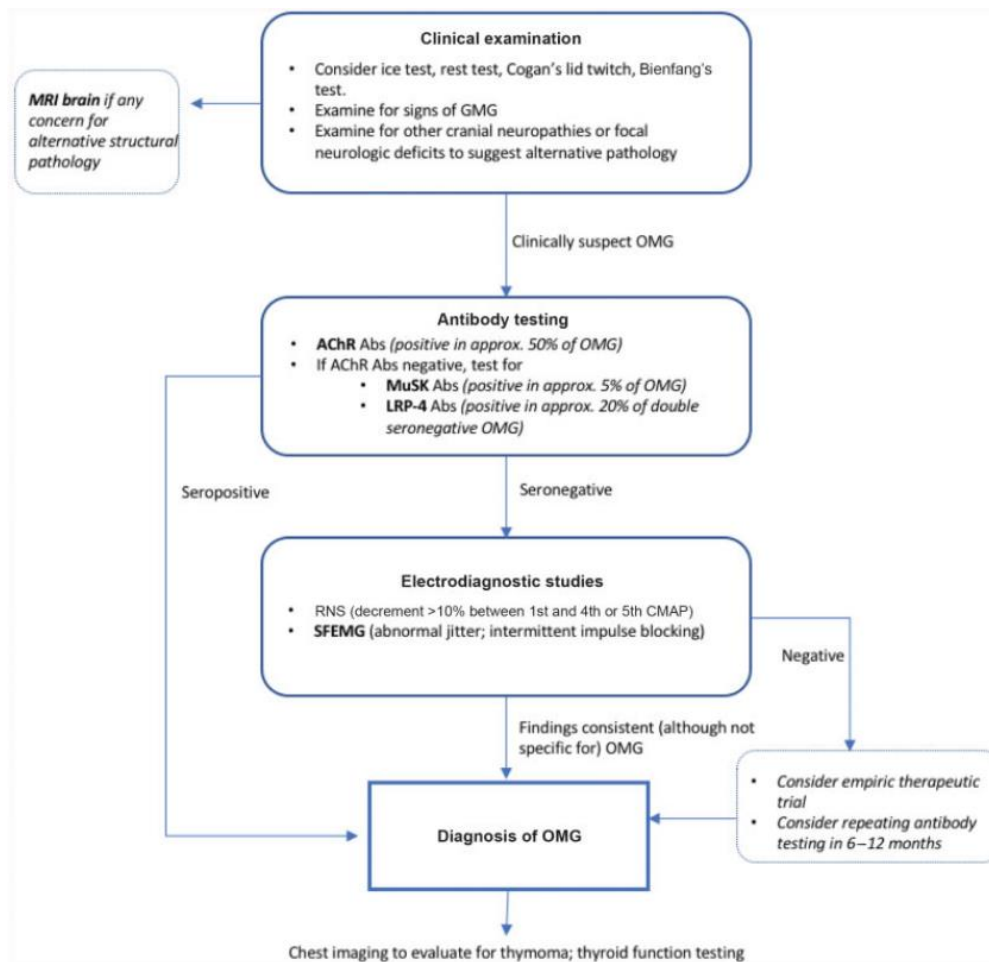


Figura 8: Algoritmo diagnóstico sugerido para OMG (1)



#### **1.6.1. Test de hielo**

Consiste en aplicar durante al menos 2 minutos una bolsa de hielo sobre el párpado ptótico. El test resulta positivo si hay una mejoría de al menos 2 mm de la ptosis palpebral (1).

#### **1.6.2. Rest test**

El paciente permanecerá tumbado en una sala en penumbra con los ojos cerrados durante 30 minutos. Tras ese tiempo determinaremos su positividad si hay mejoría de la ptosis palpebral o de la oftalmoparesia (1).

#### **1.6.3. Prueba de edrofonio**

El edrofonio es un inhibidor de la acetilcolinesterasa de acción corta, que tarda en hacer efecto unos 10-30 segundos si se administra por vía intravenosa, y cuyo efecto dura alrededor de 5 minutos (5), por lo que nos es de utilidad para el diagnóstico. Para ello evaluaremos la mejoría clínica de los pacientes tras su administración ya que aumenta la cantidad de acetilcolina en la placa sináptica (6). Esta prueba consiste en administrar por vía intravenosa 2 mg, y esperar respuesta a los 45 segundos, si no hay una mejoría de los síntomas se añadirán consecutivamente 2 mg, alcanzando un máximo de 10 mg. La sensibilidad y la especificidad de esta prueba son de alrededor de 88-97% y 50-83% respectivamente (5,6).

Hoy en día la prueba del edrofonio están siendo reemplazadas por otras pruebas menos invasivas y con menos efectos adversos, ya que, aunque los efectos secundarios más comunes no suelen ser graves: salivación y lagrimeo excesivo, diaforesis, náuseas y fasciculaciones; sí que pueden producir, en un pequeño porcentaje, efectos adversos más graves tales como hipotensión, broncoconstricción, apneas, bradicardia e incluso asistolia ventricular (31).

#### **1.6.4. Determinación de anticuerpos**

La determinación de anticuerpos es una prueba con una gran especificidad para el diagnóstico de OMG, pero sin embargo posee una baja sensibilidad. Por este motivo utilizaremos este recurso en pacientes con una alta sospecha clínica de OMG para su confirmación, pero no rechazaremos el diagnóstico en caso de ser negativo.



Los anticuerpos que podemos estudiar son los anticuerpos anti AChR, MuSK y LRP4.

- **Anticuerpos anti AChR:** para la determinación de estos anticuerpos podemos realizar 3 pruebas. La prueba de radioinmunoprecipitación consiste en exponer a AChR, tanto adultos como embrionarios, y unidos a bungarotoxina marcadas con  $^{125}\text{I}$  a anticuerpos anti AChR. Esta es la prueba de detección de anticuerpos anti AChR considerada como la más validada por lo que también es la más utilizada, teniendo una especificidad cercana al 100% (18). También podrían utilizarse pruebas de bloqueo, en las que se bloquea la unión de bungarotoxina a los AChR, o pruebas de modulación de anticuerpos, que consisten en exponer a cultivos de miotubos humanos a los anticuerpos anti AChR para observar como la densidad de los AChR desciende. La positividad de la prueba depende de los valores de referencia que cada laboratorio tenga como límite de la normalidad, aunque este valor límite se suele encontrar entre 0,03 y 0,05 nmol/L (32). Un resultado que muestren niveles altos de anticuerpos anti AChR en pacientes con sospecha de MG es considerada una de las pruebas más específicas, aunque solo el 50% de los pacientes con OMG tendrán niveles titulables de estos anticuerpos. Como limitaciones podemos encontrar, además de esta escasa sensibilidad para OMG, la poca utilidad para valorar progresión de la enfermedad puesto que la titulación de estos anticuerpos tiene poca correlación con esta, así como con la gravedad de los síntomas. Por este motivo no se suele utilizar para seguimiento o para toma de decisiones terapéuticas. Aunque, un aumento en los niveles de este anticuerpo parece que sí que podría predecir la gravedad de la enfermedad en pacientes en tratamiento con fármacos inmunosupresores (33).
- **Anticuerpos anti MuSK:** los anticuerpos anti MuSK son positivos en alrededor del 1 al 10% de los pacientes con MG (6), aunque si nos fijamos en los pacientes con MG seronegativos para anticuerpos anti AChR observamos que este porcentaje aumenta hasta un 20-40% (20). Estas



formas anti MuSK positiva se encuentran muy poco asociadas a afectación exclusiva de musculatura extraocular y palpebral, por lo que no es frecuente su determinación en OMG, reservándose para las sospechas de MG seronegativas para anticuerpos anti AChR y LRP4 (6,34). Por otra parte, sí asocian formas con afectación de predominio sobre musculatura bulbar y craneal, siendo además la debilidad de musculatura bulbar la forma de debut en más de un 40% de los pacientes anti MuSK positivos, acompañados de afectación facial, parafaríngea, lingual e incluso de musculatura respiratoria, además de sintomatología ocular como la diplopía, por afectación de los músculos extraoculares, en un tercio de estos. Esto puede llegar a producir la atrofia de todos estos músculos, fenómeno característico de esta forma de MG (34,35).

- **Anticuerpos anti LRP4:** son detectados en el entre 1 y 5% de los pacientes con MG y el porcentaje aumenta al entre 7 y el 33% en los pacientes doble seronegativos (negativos para anti AChR y MuSK), aunque se ha visto que estos porcentajes varían entre estudios pudiendo ser la causa de la variabilidad las diferencias epigenéticas ente diferentes poblaciones y etnias (6,20). La clínica que presentan la gran mayoría de los pacientes que exclusivamente expresan estos anticuerpos es de sintomatología únicamente oftalmológica o acompañada de leve debilidad muscular atribuible en la escala de la fundación americana de miastenia gravis (MGFA) a un tipo I o II, y que según estudios como los de Zisimopoulou et al, corresponden a un 85% de los pacientes doble seronegativos con anticuerpos anti LRP4 positivos (36). Además de esto, el anterior estudio observó que un 27% de los pacientes con OMG que eran doble seronegativos fueron positivos para anticuerpos anti LRP4, por lo que parece de utilidad pedir estos anticuerpos en OMG seronegativas. Por último cabe destacar que estos anticuerpos no son específicos de MG sino que podemos encontrarlos en otras enfermedades como enfermedad de Lambert-Eaton, neuromielitis óptica o enfermedades de motoneurona (1).



- **Otros anticuerpos:** en el caso de que la serología de los anteriores anticuerpos sea negativa nos encontramos ante un paciente con MG triple negativa, la cual representa aproximadamente un 10% de los pacientes con MG. En este caso, en la práctica clínica, se realiza el seguimiento del paciente y si los síntomas son incapacitantes pautar tratamiento farmacológico empírico. Se recomienda, además, realizar una nueva determinación de anticuerpos anti AChR y anti MuSK o serología de otros anticuerpos que actúan contra otras estructuras de la unión neuromuscular como la Titina, Agrina, colágeno Q y la Coactina. En el caso de la OMG la más relevante es la Coactina puesto que se asocia con formas de MG con afectación exclusiva ocular y con formas leves de MG generalizada (6)

#### **1.6.5. Estudios electrodiagnósticos**

Los principales estudios electrodiagnósticos utilizados para el diagnóstico de la OMG son la estimulación nerviosa lenta repetitiva (RNS) y la electromiografía de fibra única (SFEMG).

- **Estimulación repetitiva (RNS):** consiste en estimular un nervio a una frecuencia de entre 2 y 5 Hz y observar el comportamiento del potencial de acción muscular compuesto (CMAP) con cada estimulación. Esta CMAP es considerada la suma de los potenciales de acción de cada fibra muscular. Lo que ocurre en la MG es que el potencial de placa terminal, el cual necesita superar un umbral para producir un potencial de acción en las fibras musculares, no supera el umbral necesario tras estimulaciones repetitivas lo cual hace que el CMAP disminuya, puesto que se han conseguido alistar menos fibras musculares con cada estimulación. Para evaluar la prueba observaremos la CMAP tras la primera estimulación y la compararemos con la CMAP de la quinta estimulación, si obtenemos una disminución mayor del 10% consideramos la prueba positiva (1). Para la realización de la prueba es importante seleccionar músculos que estén involucrados en la sintomatología predominante del paciente, por lo que la musculatura facial, como es el músculo orbicular del ojo, podría suponer un mayor rendimiento diagnóstico para los pacientes con OMG, de hecho estudios como el realizado por Zambelis et al muestran un aumento significativo de la

sensibilidad al realizar la prueba sobre este el músculo orbicular del ojo respecto a otros músculos como el abductor del quinto dedo o incluso sobre otros músculos faciales como el músculo frontal (37). Aun así, la RNS no es una prueba muy sensible para la OMG ya que esta es de alrededor del 30%, aunque si bastante específica, sobre el 95% (38).



Figura 9: Prueba de estimulación repetitiva (RNS) compatible con MG (1)

- **Electromiografía de fibra única (SFEMG):** La SFEMG es una prueba que nos permite registrar los potenciales de fibras musculares de forma individual.

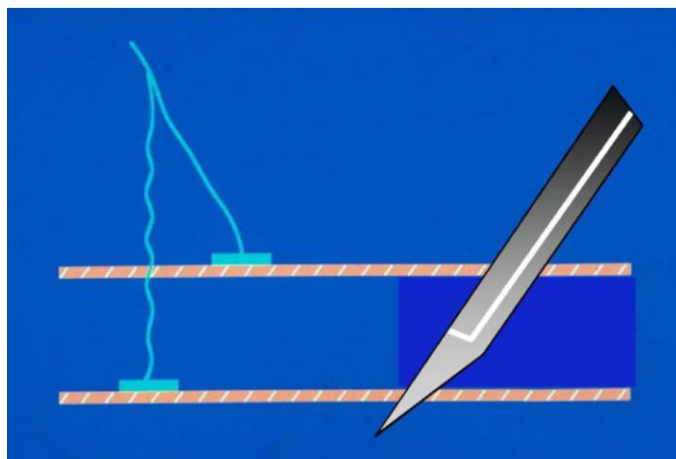


Figura 10: Esquema realización de electromiografía de fibra única (39)

El objetivo de esta prueba es observar cambios en el jitter, tanto en contracción voluntaria del músculo como en estimulación nerviosa. El jitter, o el jitter del potencial de acción, es el nombre que se le da a las variaciones del intervalo de tiempo comprendido entre que tiene lugar el potencial de placa terminal hasta que se produce el potencial de acción de la fibra muscular que se dan de una estimulación muscular a otra. Por lo tanto, un aumento del jitter se traduce en un retraso por parte del EPP por alcanzar el umbral necesario para producir un potencial de acción de la fibra muscular (40). La SFEMG en músculo orbicular del ojo o en el músculo frontal es la prueba más sensible para OMG, siendo esta de alrededor de un 80% (6), pareciendo ser algo más sensible su realización sobre el músculo orbicular del ojo según estudios de Valls-Canalls et al (41). Respecto a la positividad de la prueba y el pronóstico de la enfermedad, se ha teorizado con la posibilidad de que al ser positiva al realizarse sobre el músculo extensor común de los dedos pudiera significar una forma subclínica de GMG, aunque estudios como los de Guan et al no muestran un aumento significativo del número de pacientes que desarrollan una GMG (42). Por otra parte, estudios como los de Baruca et al han evidenciado una relación entre el grado del jitter en la SFEMG sobre el músculo orbicular y la severidad del curso clínico de la enfermedad (43).

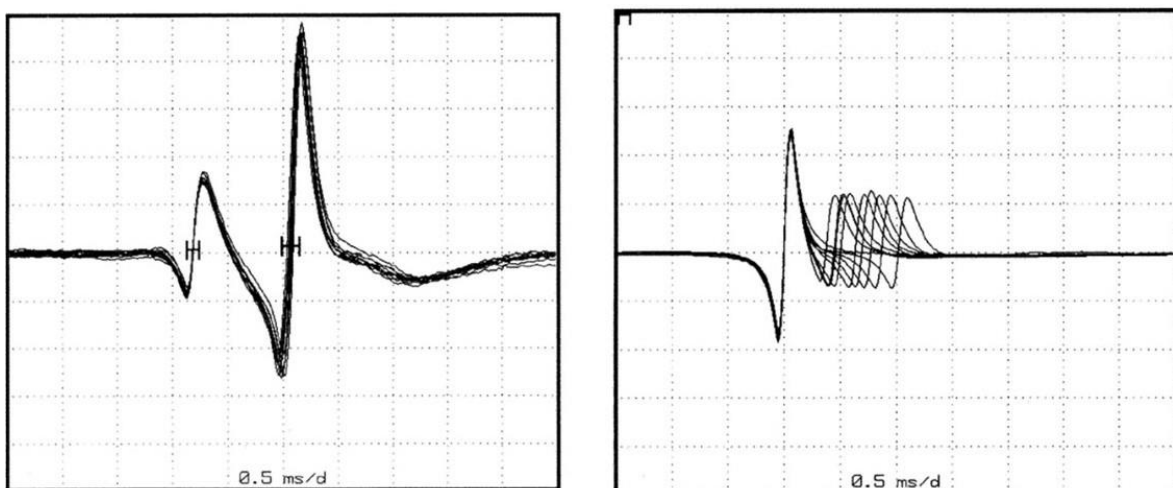


Figura 11: Electromiografía de fibra única (SFEMG) (39)

1) SFEMG normal; 2) SFEMG compatible con MG

#### 1.6.6. Otras pruebas:

- **RM o TC torácico:** para valoración de existencia de timoma. Aunque esta entidad tiene una fuerte asociación con la positividad de anticuerpos AChR, ya que la mayoría de MG que asocian timoma son anti AChR positivos (6). Aun así, estas pruebas de imagen están indicadas como screening de cualquier paciente con MG, ya sea un OMG o un GMG (1).

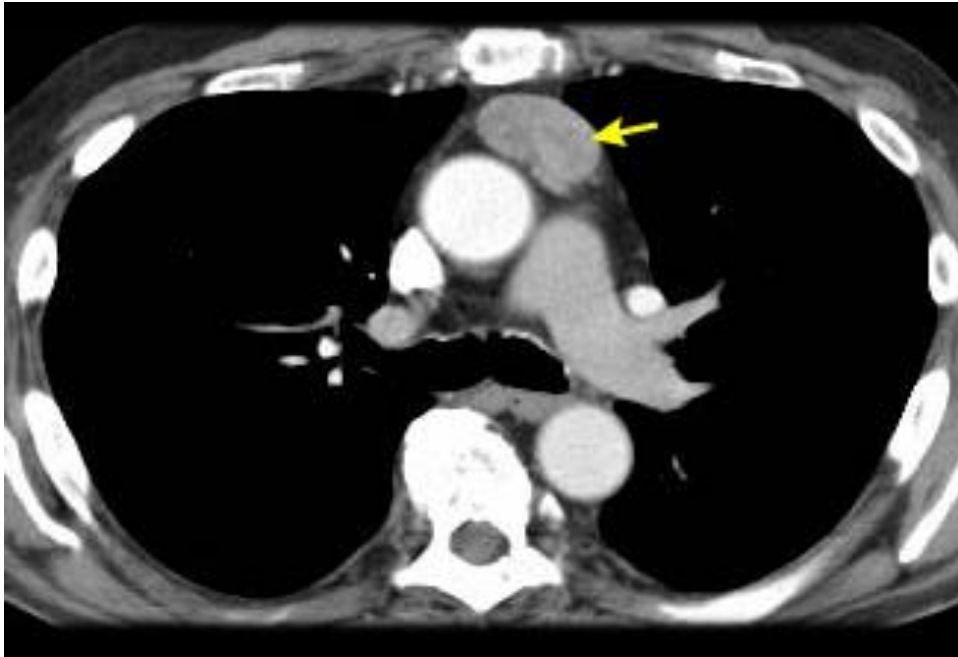


Figura 12: Imagen de masa mediastínica en TC compatible con timoma (44)

- **Prueba terapéutica empírica:** suele utilizarse tratamiento con piridostigmina, incluso corticoterapia oral en los casos de fuerte sospecha clínica de OMG triple negativas para anticuerpos y con pruebas electrodiagnósticas negativas (6).
- **Video-oculografía:** prueba no invasiva que se basa en la captación mediante cámara de los movimientos oculares. Hay algunos pocos estudios que hablan de un posible uso de esta tecnología para el diagnóstico de MG, pero su evidencia es muy baja, por lo que tampoco está contemplada en ninguna guía clínica (45).



### 1.7. Pronóstico y progresión

Respecto a la historia natural de la OMG podemos observar cómo puede comportarse de diversas formas, pudiendo remitir sintomáticamente, recaer, progresar a GMG, exacerbarse y en algunos casos puede llegar a causar la muerte (46).

Generalmente, la OMG suele tener un buen pronóstico, puesto que en la mayoría de los casos podremos lograr una remisión de los síntomas bien espontáneamente o haciendo uso de tratamiento farmacológico con piridostigmina y pautas cortas de corticoides o incluso con ahorradores de corticoides (4). Algunos estudios como el de Wang et al, observaron una reincidencia en el 33'8%, aunque, no parecen ser factores de riesgo para estas recaídas, el sexo, anomalías del timo, edad o sintomatología al debut; sin embargo, sí se ha observado una asociación entre la reincidencia de MG con la mayor prevalencia de patologías autoinmunes y la presencia de anticuerpos anti-Kv14 (46).

Respecto a la progresión de la enfermedad hacia GMG, el porcentaje de esta generalización secundaria oscila entre un 10% al 85%, aunque un tercio de las series realizadas evidencian que este fenómeno ocurre en porcentajes cercanos al 50% y suele producirse con mayor frecuencia en los primeros 2 años tras el debut de la OMG (47). Por otro lado, cabe destacar que diferentes características del propio paciente, de la sintomatología y momento del debut, o incluso del tratamiento pueden actuar como factores protectores o de riesgo, haciendo que varíe la probabilidad de generalización secundaria. Así pues, diversos estudios han evidenciado ciertos factores de riesgo tales como:

- Seropositividad para anti AChR
- Seropositividad para anti MUsK
- Sexo femenino
- Asociación con alteraciones tímicas
- Diplopía como síntoma inicial
- Tratamiento con corticoides
- Edad avanzada



Actualmente solo se ha demostrado de forma consistente una relación entre la positividad para anticuerpos anti AChR y la generalización secundaria de la OMG. El resto de factores de riesgo propuestos están algo más en entredicho ya que existen resultados contradictorios entre diversos artículos, como ocurre, por ejemplo, en el caso del sexo femenino cuya asociación con la generalización de la OMG es significativa en alrededor de un quinto de los estudios realizados (47).

En los últimos años, con la finalidad de encontrar nuevos biomarcadores que puedan predecir la conversión a una MG secundariamente generalizada, se han realizado algunos estudios que sugieren una asociación entre esta generalización y la detección de niveles altos del microsatélite miR-30e-5p en pacientes con OMG, sobre todo si esta es de inicio tardío. Estudios de Sabre et al evidencian una sensibilidad en la predicción de la generalización del 96% para pacientes con OMG con niveles altos de miR-30e-5p, 100% en los casos de OMG de inicio tardío (48).

En lo que respecta a la esperanza de vida, existen evidencias de una ligera reducción respecto a la población general debido a comorbilidades asociadas como enfermedades autoinmunes, neoplasias o afectación de musculatura respiratoria, sobre todo si se trata de MG asociada a timoma. Según un estudio llevado a cabo por Owe et al, donde se investigaron las causas de muerte de pacientes con MG en Noruega entre los años 1951 y 2001, la principal causa de muerte ha sido clásicamente la insuficiencia respiratoria durante las crisis miasténicas. No obstante, a partir de la década de los 70, se observa una disminución de la mortalidad por causa respiratoria debida al comienzo del uso de inmunoterapia y a los avances en cuidados intensivos, produciendo un descenso de la mortalidad del 75% a menos del 5% y un aumento de la proporción de mortalidad por otras etiologías (29).

### **1.8. Tratamiento**

En el tratamiento de la OMG podemos ver actitudes terapéuticas de dos tipos, una enfocada en el control de síntomas y otra inmunosupresora. En el inicio de la enfermedad el tratamiento únicamente sintomático con piridostigmina es más que razonable, aunque en la mayoría de ocasiones se suele requerir tanto tratamiento sintomático como inmunosupresor para el control de síntomas (6,49).

De esta forma podríamos desarrollar un algoritmo terapéutico como el propuesto en la figura 3.

Como medidas terapéuticas con la finalidad del control de síntomas tenemos, dispositivos ortopédicos e inhibidores de la acetilcolinesterasa. Por otra parte, como inmunosupresores tenemos glucocorticoides, azatioprina, micofenolato de mofetilo e incluso agentes biológicos en algún subgrupo de la MG (5,6).

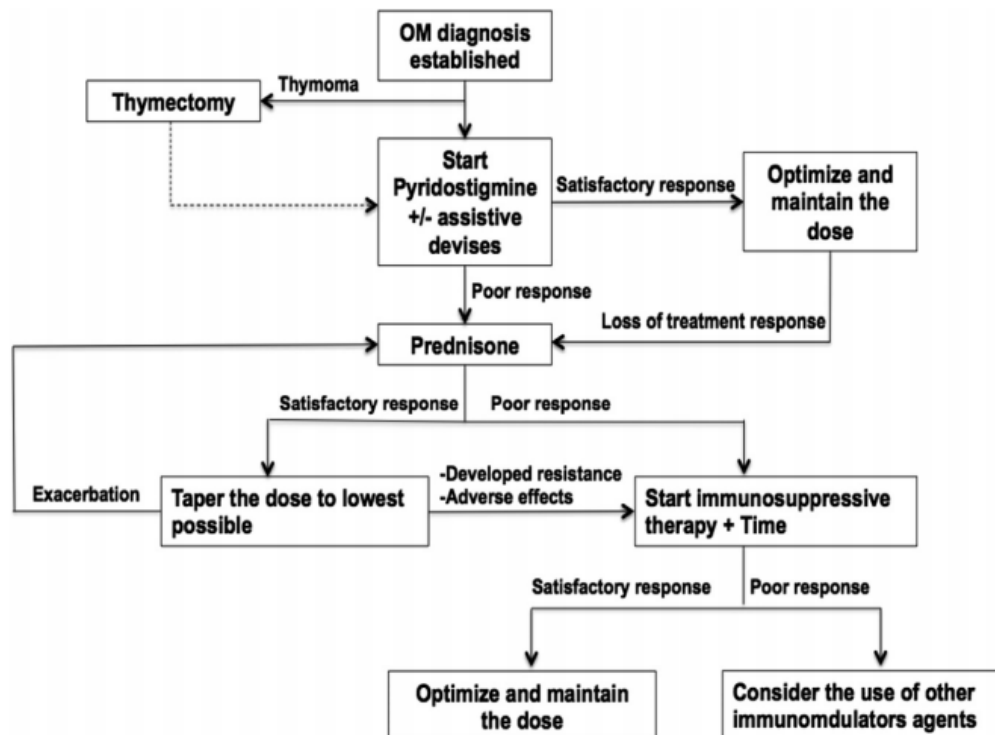


Figura 13: Algoritmo tratamiento OMG (5)

### 1.8.1. Inhibidores de la acetilcolinesterasa: piridostigmina

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa suelen ser el primer escalón terapéutico en el tratamiento de la OMG, antes de empezar con tratamiento inmunosupresor. El más comúnmente utilizado es la piridostigmina, debido a sus múltiples ventajas tales como su seguridad y rapidez en producir efecto. La dosis inicial suele ser de 30 mg de tres a cuatro veces al día, pudiendo llegar a 150 mg cuatro veces al día (6), atendiendo el aumento de dosis a dos criterios: la eficacia de la dosis para la eliminación de los síntomas y la durabilidad del efecto de la



piridostigmina, por lo que dependiendo del caso se aumenta la frecuencia de la toma del fármaco o su dosis en cada toma. Por otra parte puede producir algunos efectos adversos tales como dolor abdominal y diarrea (49). La eficacia de la piridostigmina es diferente para el control de los diferentes síntomas, siendo más efectiva en el control de la ptosis palpebral que en la diplopía (5).

### **1.8.2. Inmunoterapia**

Algunos pacientes con OMG pueden no desarrollar una remisión completa de los síntomas con el tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa, y por lo tanto requerirán de una combinación de piridostigmina con inmunoterapia, con fármacos como corticoides, azatioprina, micofenolato de mofetilo o incluso ciclosporina y tacrolimus en pacientes seleccionados (6). Varios estudios retrospectivos, la experiencia clínica y la experiencia en el tratamiento de la GMG avalan el uso de estos fármacos para la OMG, sin embargo ningún ensayo aleatorizado ha demostrado la eficacia de ninguno de estos fármacos (49). Por otra parte, se ha especulado con el uso de la inmunoterapia como prevención del progreso de la OMG a GMG, pero este uso preventivo no suele contemplarse, ya que la posible reducción de la conversión de la OMG a GMG que puedan aportar estos fármacos no posee un suficiente balance riesgo-beneficio debido a sus efectos adversos. Por lo cual, en la OMG, se suele optar por su uso únicamente para sintomatología de difícil control y no como profilaxis, puesto que los pacientes que evolucionen a GMG y requieran de estos tratamiento para el control sintomático, podrán beneficiarse entonces de este sin mayores consecuencias y evitando sus efectos adversos durante un mayor periodo de tiempo, que si se hubiera tratado de forma preventiva (50).

- **Prednisona/prednisolona:** estos fármacos suelen ser los de segunda línea en el tratamiento de la OMG asociados a la piridostigmina en los casos en las que esta no sea suficiente para el control de síntomas. La estrategia de uso de estos medicamentos será empezar a dosis bajas y aumentar la dosis hasta conseguir control de la sintomatología, seguido de ajuste de la dosis de corticoides (6). Ensayos clínicos como el de Benatal et al muestran como en pacientes que inician a dosis de prednisona a 10mg/día que aumentan paulatinamente a 40mg/día en 2 semanas y mantenida durante otras 16



semanas, no solo tienen una menor tasa de fracaso terapéutico respecto al placebo, sino que al reaparecer los síntomas estos son controlables a dosis bajas de prednisona, con un rango de 15-25 mg/día (51). A pesar de esto, los resultados de este ensayo han de ser tomados con cautela debido a la pequeña muestra estudiada. Por otra parte, la utilidad de los corticoides en la remisión de los síntomas y mejoría de la clínica están respaldadas por diversos estudios retrospectivos (5). Por lo tanto, la prednisona como la prednisolona pueden utilizarse a dosis bajas como tratamiento de mantenimiento, planteándonos añadir inmunosupresores ahorradores de corticoides como la azatioprina y el micofenolato de mofetilo, en el caso de corticorresistencia o desarrollo de efectos adversos (5,6).

- **Azatioprina:** la azatioprina es un inmunosupresor análogo de las purinas que sirve como antagonista de estas, cuyo mecanismo de acción no está del todo definido, pero que parece tener relación con la inhibición de producción de células que aumentan la respuesta inmune. En la OMG se utiliza como ahorrador de corticoides en casos de necesidad de dosis altas para control de síntomas o desarrollo de efectos secundarios sistémicos. Las dosis de inicio suelen ser de 2.5-3 mg/kg y de 1-2mg/kg como dosis de mantenimiento y el efecto de este fármaco suele retrasarse de 3 a 10 semanas. Por otra parte, este fármaco supone varios problemas como pueden ser sus efectos adversos como son la leucopenia, trombocitopenia, hepatotoxicidad y mayor riesgo de desarrollo de neoplasias, que aunque poco frecuentes a estas dosis cabe tenerlos en cuenta, además de la necesidad de realizar controles analíticos periódicos con bioquímica, hemograma y perfil hepático, así como la medición de la actividad de la tiopurina metiltransferasa (TPMT) para calcular la dosis individualmente (6).
- **Micofenolato de mofetilo:** El micofenolato de mofetilo es un fármaco que podemos utilizar como ahorrador de corticoides, de la misma forma que la azatioprina. La dosis inicial suele ser de 1000 mg/12h y los efectos secundarios de este fármaco son mínimos, siendo el más frecuente las molestias gastrointestinales y rara vez hepatotoxicidad y mielosupresión, además cabe destacar su potencial teratogénico, por lo que está



contraindicado en mujeres gestantes (6). Por otro lado, el micofenolato de mofetilo parece no ser de gran utilidad en el tratamiento de la GMG como muestran algunos ensayos clínicos aleatorizado (1,49).

- **Otros inmunosupresores:** La ciclosporina, ciclofosfamida o el tacrolimus son inmunosupresores que también podemos emplear, aunque su uso está más extendido en el tratamiento de la GMG, puesto que no existen ensayos que enfrenten directamente a estos fármacos en el tratamiento de la OMG, por lo que el uso de estos se realizará en pacientes seleccionados y de forma individualizada (49).
- **Anticuerpos monoclonales:**
  - Rituximab: anticuerpo monoclonal anti CD20 que ha demostrado utilidad en pacientes con MG refractaria a tratamiento con otros inmunosupresores, sobre todo en las formas seropositiva para anticuerpos anti MUSK, aunque también puede ser de utilidad en las formas seropositivas para anticuerpos anti AChR. A diferencia del eculizumab, el rituximab, aunque no suele requerirse en la OMG, puede utilizarse en este subtipo de MG (49).
  - Eculizumab: es un anticuerpo monoclonal que se une a C5, inhibiendo su activación. Es un fármaco aprobado recientemente para el tratamiento de GMG seropositiva para anticuerpos anti AChR refractaria a tratamiento farmacológico (52), aunque no para la OMG puesto que no hay estudios sobre su uso en este subtipo.

### **1.8.3. Timectomía**

La timectomía no suele estar recomendada en los pacientes con OMG, a no ser que existan evidencias de timoma asociado (6). Bien es cierto que en un metaanálisis de estudios observacionales llevado a cabo por Zhu et al, se evidencia una remisión en pacientes timectomizados con OMG no timomatosa, aunque en ese mismo metaanálisis exponen como limitaciones la baja calidad de evidencia de los estudios incluidos que impiden extraer conclusiones significativas (53). Además, la falta de ensayos aleatorizados sobre timectomía en pacientes con OMG sin



timoma asociado, hacen que esta práctica esté en controversia, aunque, a pesar de esta falta de datos, algunos autores consideran como posibilidad la timectomía en pacientes con OMG no timomatosa, con serología positiva para anticuerpos AChR cuya sintomatología no haya remitido a pesar de la terapia farmacológica (1).

#### **1.8.4. Blefaroplastia y cirugía del estrabismo**

En algunos casos, los pacientes con OMG pueden desarrollar una ptosis fija que no revierte con tratamiento farmacológico. Del mismo modo, también cabe la posibilidad de desarrollar una diplopía permanente, no variable, resistente al tratamiento médico. Para estos casos la blefaroplastia y la cirugía del estrabismo podrían ser una opción, aunque en el caso de la cirugía del estrabismo, el ángulo de desviación debe ser permanente y su evolución deberá ser evaluada por un oftalmólogo al menos durante 6 meses (5,49).

#### **1.8.5. Dispositivos ortopédicos**

Para el control de síntomas podemos utilizar unos dispositivos que pueden ayudar a los pacientes con OMG. Para la diplopía puede utilizarse un parche, puesto que al cubrir un ojo desaparecerá la diplopía, y para la ptosis se podría utilizar muletas palpebrales. Estos dispositivos pueden producir efectos adversos tales como úlceras corneales por el uso de las muletas palpebrales, y en el caso del parche, obviamente, pérdida del campo visual del ojo cubierto y de la estereopsis. Estas medidas no suelen utilizarse, pero pueden ser de utilidad en pacientes que rechacen tratamiento farmacológico. La terapia visual y la colocación de prismas en las lentes también pueden ser utilizados como ayuda en la mejoría de los síntomas en casos de oftalmoparesias no fluctuantes y ya estabilizadas (5,49).



## 2. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

Este trabajo gira en torno a un caso clínico de miastenia gravis ocular, un subtipo de miastenia gravis que únicamente presenta sintomatología ocular y cuya clínica y exploración de signos característicos tiene un gran peso en el diagnóstico. La particularidad del caso expuesto es que la sintomatología, exploración de signos y test, típicos de esta patología, nos dirigen a su diagnóstico, mientras que las pruebas complementarias no, lo que ocurre con cierta frecuencia en pacientes con OMG. Por este motivo, se ha realizado una revisión clínica de estos signos y test típicos, así como de su utilidad en el diagnóstico.

## 3. HIPOTESIS

La miastenia gravis es una patología que suele presentar una clínica y semiología muy característica que nos orienta hacia su diagnóstico, las cuales suelen ser reforzadas por otras pruebas complementarias como los estudios electrofisiológicos o la detección de anticuerpos. En algunos subtipos, concretamente en su forma ocular, existe una menor sensibilidad de estas pruebas, lo que otorga mayor peso en el diagnóstico a la clínica, semiología y a test como el test de hielo o test de edrofonio.

En este trabajo encontramos un caso descrito de un paciente con miastenia gravis ocular el cual es un ejemplo perfecto para lo comentado, puesto que presenta negatividad para todas las pruebas complementarias.

La pregunta que buscamos esclarecer con este trabajo es, cuan útil es esta exploración física de los signos propios de la miastenia gravis en su diagnóstico.



## 4. OBJETIVOS

- Objetivo principal:
  - Revisar los signos propios de la exploración ocular en la miastenia gravis, así como los test conocidos como test “a pie de cama” típicos de esta entidad a partir de un caso clínico diagnosticado como miastenia gravis ocular.
  
- Objetivos secundarios:
  - Comparar la sensibilidad y especificidad de los signos clínicos con otras pruebas diagnósticas.
  - Revisar el rendimiento, sensibilidad y especificidad de la combinación de los signos y test típicos así como algunas pruebas complementarias
  - Describir un caso clínico de miastenia gravis ocular, centrándonos en la exploración física y signos clínicos, además de las pruebas diagnósticas.

## 5. MATERIAL Y MÉTODOS

### 5.1. Caso clínico

En esta revisión bibliográfica se presenta un caso clínico de un paciente con miastenia gravis ocular diagnosticada, tratada y vigilada por el servicio de neurología del hospital Arnau de Vilanova de Valencia. Toda la información relativa al caso ha sido obtenida de la historia clínica del paciente con las medidas estrictas para el mantenimiento del anonimato de este, disociando la historia clínica de su identidad y asimismo habiendo firmado el consentimiento para el uso de sus datos clínicos con fines de docencia, y siempre bajo el amparo del comité de ética del hospital Arnau de Vilanova, el cual aprobó la realización de este trabajo.

### 5.2. Búsqueda bibliográfica

Para la realización de la búsqueda bibliográfica se han utilizado dos bases de datos de artículos científicos:



- MEDLINE (Pubmed)
- ISI Web of Knowledge (Web Of Science)

Para ello se realizó una búsqueda en estas dos bases de datos, combinando descriptores de los tesauros propios de cada base de datos junto con términos clave, para poder obtener el máximo número posible de artículos que pudieran ser interesantes para la temática del trabajo y a partir de los cuales poder seleccionar.

Para la búsqueda en Pubmed utilizamos dos descriptores Mesh, por un lado “myasthenia gravis” y por otro “eye manifestations”, los cuales fueron combinados en el buscador con términos clave relacionados, mediante el operador booleano “OR”. De esta forma se pudieron rescatar un mayor número de artículos en comparación con los que oferta únicamente los términos Mesh. Finalmente, se enfrentaron cada uno de los bloques mediante el operador booleano “AND”, obteniendo la siguiente ecuación de búsqueda:

```
(("Myasthenia Gravis"[Mesh]) OR (((("myasthenia"[Title/Abstract]) OR ("gravis"[Title/Abstract])) OR ("myasthenia gravis"[Title/Abstract])) OR ("ocular myasthenia gravis"[Title/Abstract]))) AND (("Eye Manifestations"[Mesh]) OR (((((((((((((((("sign"[Title/Abstract]) OR ("signs"[Title/Abstract])) OR ("manifestation"[Title/Abstract])) OR ("manifestations"[Title/Abstract])) OR ("eye manifestation"[Title/Abstract])) OR ("eye manifestations"[Title/Abstract])) OR ("ocular manifestations"[Title/Abstract])) OR ("ocular manifestation"[Title/Abstract])) OR ("cogan"[Title/Abstract])) OR ("peek sign"[Title/Abstract])) OR ("peek"[Title/Abstract])) OR ("curtain sign"[Title/Abstract])) OR ("curtain"[Title/Abstract])) OR ("ice test"[Title/Abstract])) OR ("ice"[Title/Abstract])) OR ("ice pack test"[Title/Abstract])) OR ("ice pack"[Title/Abstract]))))
```

Por otra parte, en web of science se realizó una búsqueda con la que se obtuvo la siguiente ecuación:

```
(TEMA: (("myasthenia gravis" OR "ocular myasthenia gravis") OR "ocular myasthenia") AND TEMA: (((((((((((((((("ocular manifestation" OR "manifestatio?") OR "cogan") OR "cogan lid twitch") OR "cogan's lid twitch") OR "c
```



ogan lid") OR "peek") OR "peek sign") OR "curtain") OR "curtailing") OR "curtain sign") OR "enhanced ptosis") OR "update") OR "sustained update") OR "simpson test") OR "ice pack test") OR "ice pack") OR "ice test") OR "ice") OR "edrophony test") OR "tensilon test") OR "rest test") OR "sleep test"))

En total se obtuvieron un total de 2441 artículos, de los cuales 1585 fueron en Pubmed y 856 de WOS.

### **5.3. Criterios de inclusión**

Al ser el tema central de este trabajo la revisión de los signos clínicos oculares de la miastenia gravis, hemos seleccionado aquellas publicaciones que pudieran ser interesantes en base a los siguientes criterios de inclusión:

- Artículos científicos tipo ensayo clínico, estudios de casos y controles y estudios de cohortes sobre miastenia gravis, así como de sus signos característicos, bedside test típicos y pruebas complementarias útiles para su diagnóstico.
- Estudios de casos y controles que comparen la exploración de signos y test característicos con pruebas diagnósticas.
- Estudios publicados en revistas con un alto nivel de impacto o aquellos que, aunque publicados en revistas de bajo impacto, son de interés para nuestro trabajo.

### **5.4. Criterios de exclusión**

- Publicaciones que aun siendo sobre miastenia gravis, no guardan relación con el tema tratado.
- Estudios tipo series de casos.
- Estudios con errores metodológicos.
- Estudios antiguos que hayan perdido relevancia para la actualidad, sin ser excluidos artículos antiguos sobre ciertos signos clínicos por la escasez de estudios más recientes.

### **5.5. Selección de artículos**

Para la selección de los artículos se realizaron varias fases. En la primera fase, mediante los buscadores de la base de datos de Pubmed y de WOS, se

obtuvieron 2 ecuaciones de búsqueda que mostraban un total de 2441 artículos. Esta búsqueda más amplia tenía como finalidad establecer el eje central para la selección más específica de artículos, sin dejarnos por el camino otros que pudieran sernos de utilidad.

En la segunda fase se seleccionaron los artículos que tuvieran relación con el tema a tratar, excluyéndose aquellos aspectos que no profundizaran lo suficiente en el tema de esta revisión, de forma que se redujo el número de artículos a 854.

Por último, se realizó el último filtro en el que se eliminaron los artículos que cumplían los criterios de exclusión obteniendo un total de 12 artículos, que fueron los que finalmente se utilizaron para elaborar los resultados de esta revisión.

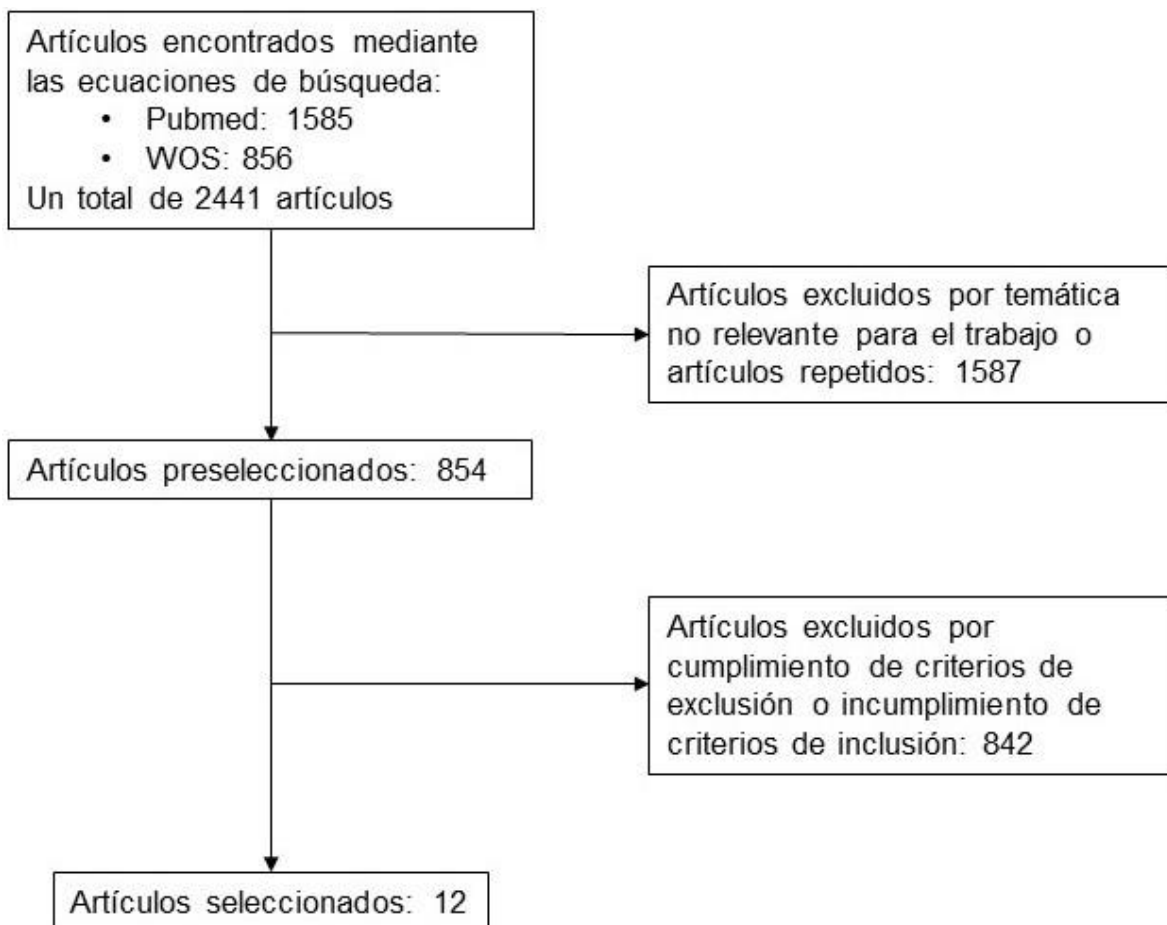


Figura 14: Algoritmo selección de artículos



## 5.6. Evaluación de la calidad científica de los estudios

Para la evaluación la calidad científica de los estudios empleados en nuestro trabajo hemos decidido emplear la escala de evidencia de la CEBM (Centre of Evidence-Based Medicine)

Tabla 4: Escala de evidencia CEBM (54)

Nivel de evidencia	Tipo de estudio
1a	Revisión sistemática de (con homogeneidad*) de estudios diagnósticos nivel 1; CDR [1] con estudios 1b de diferentes centros clínicos
1b	Estudios de cohortes de validación [2] con buenos estándares de referencia.
1c	Absolute SpPins y Absolute SnNouts [3]
2a	Revisión sistemática (con homogeneidad*) de estudios diagnósticos con nivel de evidencia 2 o superior
2b	Estudio de cohorte exploratorio con buenos estándares de referencia; CDR [1] después de la derivación/procedencia o validado solo en muestras divididas [4] o en bases de datos.
3a	Revisiones sistemáticas (con homogeneidad*) de estudios nivel 3b o superior
3b	Estudio no consecutivo o sin aplicar consistentemente los estándares de referencia
4	Estudios de casos y controles pobres o sin independencia del estándar de referencia
5	Opinión de expertos sin valoración crítica específica, o basada en la fisiología "bench research or first principles"

\* "Con homogeneidad": hace referencia a una revisión sistemática de está libre de variaciones importantes (heterogeneidad) en las direcciones y resultados entre los estudios individuales.

[1] CDR (Clinical Decision Rule), son algoritmos o escalas que dirigen hacia estimación pronóstica o hacia una categoría diagnóstica.

[2] Los estudios de validación estudian la calidad de una prueba diagnóstica específica. Un estudio exploratorio/preliminar recoge la información y analiza los datos para encontrar que factores son significativos.



[3] Un "absolute SpPin" es un hallazgo diagnóstico cuya especificidad es tan alta que un resultado positivo otorga el diagnóstico. Un "absolut SnNout" es un hallazgo diagnóstico cuya sensibilidad es tan alta que un resultado negativo descarta el diagnóstico

[4] La validación de muestras divididas se logra recogiendo la información de un único tramo, y entonces dividiéndolo entre muestras de derivación y muestras de validación.

Tabla 5: Grados de recomendación según nivel de evidencia (54)

Grados de recomendación	Nivel de evidencia
A	Estudios de nivel 1 consistentes
B	Estudios de nivel 2-3 consistentes o extrapolación de estudios nivel 1
C	Estudios de nivel 4, o extrapolación de estudios nivel 2-3
D	Estudios de nivel 5, estudios no concluyentes de cualquier nivel

Tabla 6: Significado de los grados de recomendación (55)

Grados de recomendación	
A	Extremadamente recomendable.
B	Recomendación favorable.
C	Recomendación favorable pero no concluyente
D	No se recomienda, pero no se desaprueba



## 6. RESULTADOS

### 6.1. Descripción del caso clínico

En este apartado pasaremos a exponer el caso clínico en torno al que gira el trabajo.

#### - Enfermedad actual

Acude a consulta de oftalmología un paciente varón de 41 años que presenta una ptosis palpebral en ojo izquierdo desde hace un mes, la cual desaparece tras el descanso nocturno y empeora a lo largo del día. El paciente niega la presencia de diplopía, disfagia o disfonía. Además, también refiere cierta astenia, lo que le ha llevado a dejar de realizar su actividad deportiva habitual hace cuatro meses. También refiere fatigabilidad al subir escaleras que asocia a su asma.

#### - Antecedentes

- Antecedentes familiares: niega antecedentes de enfermedades neurológicas
- Antecedentes personales:
  - Factores de riesgo cardiovascular: No diabético, ni dislipémico ni hipertenso.
  - Reacciones adversas medicamentosas: Niega
  - Enfermedades crónicas: Anemia ferropénica (en estudio por su MAP), alergia al polen de olivo, asma bronquial y en estudio por posible síndrome de apnea obstructiva del sueño.
  - Hábitos tóxicos: Niega
  - Intervenciones quirúrgicas: Niega
  - Medicamentos habituales: Ferrosanol, Spiriva, Foster inhalado
  - Profesión: administrativo en oficina



## - Exploración física

### Exploración oftalmológica:

- Agudeza visual → Ojo derecho: 1.00 ; ojo izquierdo: 1,00
- Pupilas isocóricas tanto en penumbra como en ambiente luminoso, normorreactivas a la luz y a la acomodación.
- Exploración motilidad ocular extrínseca normal
- Buena función del elevador
- Ptosis ojo izquierdo
- Maniobra de fatigabilidad (prueba de Simpson) +
- Hendidura palpebral → Ojo derecho: 15 mm; ojo izquierdo: 9 -10 mm
- Buena función del elevador
- Fondo de ojo normal
- Campimetría visual: normal

### Exploración neurológica

- Exploración de pares craneales (oculomotores, trigémino, facial, e hipogloso): normales. En exploración de oculomotores no se observan paresias de ninguno de los músculos extraoculares, aunque el paciente refiere diplopía con mirada lateral izquierda.
- Fonación, deglución y masticación normales con respiración normal y fuerza preservada en flexores del cuello
- Fuerza en miembros: Miembros superiores (cintura escapular). En posición sentada. Mantiene los brazos en abducción 90° más de 120 segundos. Miembros inferiores (cintura pélvica). En posición decúbito supino. Mantiene flexionadas la cadera y rodillas más de 120 segundos
- Reflejos osteotendinosos positivos, sensibilidad preservada, coordinación de la marcha conservada.

- Ptosis izquierda 2 mm con signo de la cortina positivo (con mínima caída del párpado contralateral de 1-2 mm), signo de Cogan negativo, test de hielo positivo (con corrección de la ptosis mayor de 2 mm) y test de edrofonio 10 mg positivo



Figura 15: Test de edrofonio. A)Ptosis palpebral pretest de edrofonio; B y C) Mejoría progresiva tras administración de edrofonio; D)Desaparición de ptosis palpebral post-test

#### - Pruebas complementarias

- Analítica sanguínea con: Hemograma, coagulación, perfil trombofílico, bioquímica, perfil tiroideo, ANA y FR, electroforesis de proteínas séricas sin alteraciones salvo:
  - Hematíes:  $5.96 \times 10^6 / \mu\text{l}$
  - Volumen corpuscular medio: 77.0 fl
  - Hemoglobina corpuscular media: 25.1 pg
  - Hierro sérico: 198  $\mu\text{g/dl}$
  - Capacidad total de fijación de hierro: 448  $\mu\text{g/dl}$
  - GGT: 42 mu/ml
  - LDH: 362 mu/ml

Serología para anticuerpos treponema pallidum, Hepatitis C, Hepatitis B (HBs, HBc, HBe), borrelia burgdorferi (IgM, IgG) : negativa

- ECG: Ritmo sinusal 60 lpm BIRDHH



- Pruebas de imagen
  - Radiografía tórax: normal
  - Resonancia magnética cerebral: sin alteraciones
- Estudios electrodiagnósticos
  - Estimulación repetitiva (RNS) a 3 Hz en nervio cubital izquierdo recogiendo en músculo abductor del 5º dedo: dentro de límite de la normalidad.
  - Jitter (SFEMG) por estimulación axonal de nervio facial izquierdo recogiendo en músculo frontalis izquierdo: dentro de límite de la normalidad.
  - Conducciones nerviosas miembro superior izquierdo (motoras y sensitivas): dentro de la normalidad.

- **Diagnóstico**

Miastenia gravis ocular

- **Tratamiento:**

Mestinon medio comprimido / 8 horas

- **Evolución:**

Alta hospitalaria para seguimiento ambulatorio. Pendiente de resultados de anticuerpos AChR y MuSK, Quantiferon y TC, cuyos resultados fueron:

- Anticuerpos: negativos
  - Ac AChR: 0,48 nmol/l
  - Ac MuSK: < 0,05 nmol/l
- Quantiferon gamma (Mycobacterium tuberculosis): negativo
- TC tórax: sin alteraciones salvo mínimas bronquiectasias en lóbulo medio y língula.

Al año y cuatro meses de la primera valoración el paciente requiere de un aumento de la dosis de Mestinon para control de síntomas, siendo la pauta de  $\frac{1}{2}$  -  $\frac{1}{2}$  - 1 (desayuno – comida – cena).

El 24 de mayo de 2019 acude a consulta de neurología como urgente por ptosis palpebral derecha y refiriendo diplopía ocasional, sin presentar síntomas bulbares u otra sintomatología y test de hielo positivo. No progresión a miastenia gravis secundariamente generalizada es estos 2 primeros años.



Figura 16: Test de hielo. A) Ptosis de ojo derecho; B) realización del test de hielo; C) Mejoría de la ptosis post-test

El 21 de octubre acude a consulta refiriendo diplopía. En la exploración se evidencia dicha diplopía con la mirada vertical superior. El paciente comenta abandono de mestinon, por lo que se le reintroduce. Esta medida terapéutica no llega a controlar los síntomas y tras un mes, el paciente consulta el 18 de noviembre de 2019 por recurrencia de la diplopía, en este caso con la mirada lateral izquierda por fatiga del músculo recto externo izquierdo, siendo esta inexistente o mínima en posición primaria y en mirada lateral derecha. El paciente no presenta sintomatología bulbar. Por esta refractariedad al tratamiento en monoterapia con mestinon, se le añade prednisona 30 mg/día.



En las siguientes visitas el paciente mostró una mejoría de la diplopía y fatigabilidad por lo que se le fue reduciendo la dosis de prednisona primero a 20 mg/día y después a 15 mg/día con buen control de síntomas hasta el momento.

## 6.2. Resultados de la revisión

Hemos obtenido 12 artículos tras el proceso de selección. Estos artículos contienen información sobre el signos clínicos como el test de Simpson (fatigability on sustained upgaze) (56,57), signo de Cogan (56,58,59), test de Bienfang (59), test de hielo (56,57,60–66), rest test (65), test de edrofonio (56), así como de otras pruebas diagnósticas como detección de anticuerpos AChR (56) y pruebas de electrodiagnóstico RNS (56,60,66) y SFEMG (56,60,62). Hemos realizado una tabla en la que se incluyen los artículos seleccionados, sus autores, revistas de publicación, su factor de impacto y cuartil, y de que pruebas y test hablan.

Tabla 7: Artículos seleccionados

Autores	Artículo	Pruebas a estudio	Revista de publicación	Factor de impacto	Cuartil
Van Starvern et al	A prospective study assessing the utility of Cogan's lid twitch sign in patients with isolated unilateral or bilateral ptosis	Signo de Cogan	Journal of the neurological sciences	3,115	Q2
Singman et al	Use of the Cogan Twitch to identify Myasthenia Gravis	Signo de Cogan	Journal of neuro-Ophthalmology	2,513	Q3
Apinyawasisuk et al	Validity of forced eyelid closure test: a novel clinical screening test for ocular myasthenia gravis	Signo de cogan Test de Bienfang	Journal of neuro-ophthalmology	2,513	Q3
Kee et al	Evaluation and validation of	Test de Simpsons	Neuromuscular Disorders	3,115	Q2



Tabla 6: Artículos seleccionados

Tabla 6: Artículos seleccionados	sustained upgaze combined with the ice-pack test for ocular myasthenia gravis in Asians	Test de hielo			
		Combinación test de hielo y test de Simpson			
Giannoccaro et al	Comparison of ice-pack test and single fiber EMG diagnostic accuracy in patients referred for myasthenic ptosis	Test de hielo	Neurology	8,77	Q1
		SFEMG			
		Combinación del test de hielo y SFEMG			
Park et al	Diagnostic value of repeated ice test in the evaluation of ptosis in myasthenia gravis	Test de hielo	PLoS ONE	2,74	Q2
Lo et al	A reappraisal of diagnostic test for myasthenia gravis in a large Asian cohort	Test de hielo	Journal of the Neurological Sciences	3,115	Q2
		SFEMG			
		RNS			
		Combinación de las 3			
Ramírez-Antúnez et al	Validación de la prueba de hielo en oftalmoparesia por miastenia gravis	Test de hielo	Revista de Neurología	0,562	Q4
		RNS			
Mittal et al	Ocular myasthenia gravis in an academic neuro-ophthalmology clinic: clinical features and therapeutic response	Test de Simpson	Journal of clinical neuromuscular disease	0,41	Q3
		Signo de Cogan			
		Test de hielo			
		Test de edrofonio			
		Anticuerpos AChR			
		RNS			
SFEMG					



Tabla 6: Artículos seleccionados

Kubis et al	The ice test versus the rest test in myasthenia gravis	Test de hielo	Ophthalmology	8,47	Q1
		Rest test			
Chatzistefanou et al	The ice test in the differential diagnosis of myasthenic syndrome	Test de hielo	Ophthalmology	8,47	Q1
Fakiri et al	Accuracy of the ice test in the diagnosis of myasthenia gravis in patients with ptosis	Test de hielo	Muscle nerve	2,505	Q3

### 6.2.1. Signos clínicos

Los signos clínicos de miastenia gravis sobre los cuales hemos encontrado artículos han sido el signo de Cogan, el test de Simpson y el test de Bienfang.

#### - Signo de Cogan:

Han sido seleccionados cuatro artículos que evalúan la sensibilidad y especificidad de este signo en el diagnóstico de OMG (56,58,59,67) cuyos resultados han sido resumidos en la tabla 7

#### - Test de Bienfang:

Se encontró únicamente un artículo que estudiaba la sensibilidad y la especificidad del test de Bienfang (59), las cuales se muestran en la tabla 7. Además, se comparan ambas, sensibilidad y especificidad, con las del signo de Cogan mediante el cálculo de su ratio, obteniendo como resultado:

- Ratio sensibilidad: 1,31 IC 95% [0,84 – 1,56]
- Ratio False Positive Fraccion (FPF): 1,31 IC 95% [0,26 – 6,54]

La FPF es igual a (1 – especificidad).

Este resultado no muestra diferencias significativas entre el signo de Cogan y el test de Bienfang respecto a su sensibilidad y especificidad.



- **Test de Simpson:**

Únicamente se identificaron dos artículos en el que se estudia la sensibilidad y la especificidad de este test (56,57) y cuyos resultados se encuentran en la tabla 7. Uno de ellos compara el test de hielo con una combinación entre test de Simpson y el test de hielo (57), en el cual se observa como la sensibilidad y la especificidad varían dependiendo de la distancia refleja marginal post test, siendo directamente proporcional el aumento de la distancia refleja marginal (reflejada en valores negativos) y la sensibilidad, e indirectamente proporcional con la especificidad.

- **Test del hielo:**

Hemos encontrado nueve artículos que estudian su sensibilidad y especificidad (56,57,60–66) cuyos resultados quedan reflejados en la tabla 7. Además de esto, algunos trabajos muestran otros parámetros interesantes, como el estudio realizado por Chatzistefanou et al (64) el cual mide la sensibilidad de test de hielo en pacientes con MG que únicamente presentan ptosis palpebral y en pacientes que únicamente presentan diplopía, siendo superior en el grupo que presentó diplopía respecto al grupo de la ptosis (0,92 y 0,76 respectivamente), aunque no se trata de una diferencia con significancia estadística.

El estudio realizado por Ramírez-Antúnez et al (66) es el único de los artículos seleccionados que compara mediante el índice kappa de concordancia y el coeficiente  $\varphi$  de consistencia el test de hielo con la RNS, siendo kappa 0,43 ( $p = 0,09$ ) y el coeficiente  $\varphi$  de 0,433 ( $p = 0,09$ ) para los pacientes con ptosis palpebral y kappa 0,3 ( $p = 0,178$ ) y el coeficiente  $\varphi$  de 0,302 ( $p = 0,178$ ) para los pacientes con oftalmoparesia. También comparó estos parámetros para test de hielo en pacientes con ptosis entre esta misma prueba en pacientes con oftalmoparesia siendo kappa 0,8 ( $p < 0,001$ ) y el coeficiente  $\varphi$  de 0,8 ( $p < 0,001$ ).

Uno de los artículos seleccionados, el estudio llevado a cabo por Giannoccaro et al (62), realiza una comparación de la sensibilidad y especificidad del test de hielo y de la SFEMG por separado (tabla 7) y combinados, siendo positivo al menos uno o siendo positivos ambos, obteniendo los siguientes resultados:



- Al menos uno positivo: Sensibilidad 0,98 IC 95% (0,95 – 1,00); Especificidad 0,66 IC 95% (0,53 – 0,78)
- Ambos positivos: Sensibilidad 0,82 IC 95% (0,75 – 0,90); Especificidad 0,92 IC 95% (0,85 – 0,99)

Además de esto, el estudio analizó el área bajo la curva ROC (AUC) o curva de rendimiento diagnóstico de cada prueba, así como de la combinación de ambas, tanto para al menos una positiva o como para doble positivo:

- AUC test de hielo: 0,79
- AUC SFEMG: 0,84

La diferencia de AUC del test de hielo y de la SFEMG no fueron significativas, así como tampoco lo fueron las diferencias de ambas AUC con respecto a la de las pruebas combinadas, tanto la de al menos un positivo, como las de doble positivo.

Otro estudio con un objetivo similar es el de Lo et al (60), el cual también compara la sensibilidad, especificidad y el AUC del test de hielo y de otras pruebas como la SFEMG, la RNS y las diferentes combinaciones de estas con el test del hielo. Los resultados de estas combinaciones fueron:

- Para el grupo con clínica compatible de MG y uno de los siguientes criterios: Anticuerpos anti AChR positivo o mejoría manifiesta con tratamiento:
  - Test de hielo y SFEMG
    - Sensibilidad: 0,78 IC 95% (0,61 – 0,91)
    - Especificidad: 0,63 IC 95% (0,31 – 0,89)
    - AUC: 0,71
  - Test de hielo y RNS
    - Sensibilidad: 0,23 IC 95% (0,11 – 0,40)
    - Especificidad: 0,92 IC 95% (0,64 – 0,99)
    - AUC: 0,58
  - SFEMG y RNS
    - Sensibilidad: 0,18 IC 95% (0,10 – 0,28)
    - Especificidad: 0,90 IC 95% (0,70 – 0,99)
    - AUC: 0,59



- SFEMG, RNS y Test de hielo
  - Sensibilidad: 0,21 IC 95% (0,09 – 0,39)
  - Especificidad: 1,00 IC 95% (0,71 – 1,00)
  - AUC: 0,61

Siendo el AUC del test de hielo, SFEMG y RNS, individualmente, de 0,59; 0,60; 0,52 respectivamente.

- Para el grupo con clínica compatible de MG, anticuerpos AChR positivos y mejoría manifiesta con tratamiento:
  - Test de hielo y SFEMG
    - Sensibilidad: 1,00 IC 95% (0,81 – 1,00)
    - Especificidad: 0,64 IC 95% (0,35 – 0,87)
    - AUC: 0,82
  - Test de hielo y RNS
    - Sensibilidad: 0,36 IC 95% (0,17 – 0,59)
    - Especificidad: 0,94 IC 95% (0,71 – 0,99)
    - AUC: 0,65
  - SFEMG y RNS
    - Sensibilidad: 0,28 IC 95% (0,14 – 0,45)
    - Especificidad: 0,92 IC 95% (0,76 – 0,99)
    - AUC: 0,59
  - SFEMG, RNS y Test de hielo
    - Sensibilidad: 0,33 IC 95% (0,13 – 0,59)
    - Especificidad: 1,00 IC 95% (0,76 – 1,00)
    - AUC: 0,67

Siendo el AUC del test de hielo, SFEMG y RNS, individualmente, de 0,64; 0,56; 0,58 respectivamente.

El trabajo de Kee et al (57) compara la sensibilidad y especificidad del test de hielo con una combinación de test de Simpson más test de hielo, obteniendo una sensibilidad y especificidad del test de hielo de 0,43 y 1,00 respectivamente, la cual fue superada por la prueba combinada cuya medición de sensibilidad y



especificidad fue de 0,73 y 96,7. Esta diferencia de sensibilidades fue estadísticamente significativa.

Por otra parte, el estudio de Park et al también estudia la diferencia entre el test de hielo realizado una única vez y el test de hielo medido en 2 determinaciones diferentes, obteniendo una mejoría respecto a la sensibilidad de toma de una única medida del 34,6%.

- **Rest test:**

Únicamente hemos obtenido un artículo que muestra sensibilidad y especificidad de este test (65) y cuyos resultados, teniendo en cuenta que el test ha sido considerado positivo a partir de una mejoría de 2 mm, han quedado reflejados en la tabla 7.

- **Test de edrofonio:**

Únicamente fue seleccionado un artículo que midió la sensibilidad y especificidad de esta prueba en pacientes con OMG (56), cuyos resultados se encuentran descritos en la tabla 7.

**6.2.2. Pruebas complementarias**

- **SFEMG:**

Sobre SFEMG se seleccionaron tres artículos (56,60,62), los cuales muestran sus sensibilidades y especificidades obtenidas para esta prueba y que hemos plasmado en la tabla 7. Además los estudios de Giannoccaro et al (62) y de Ramírez-Antúnez et al (66) miden otros parámetros que ya reflejamos en el apartado de resultados del test del hielo.

- **RNS:**

Tres artículos que analizaron sensibilidad y especificidad de la RNS (56,60,66) fueron seleccionados, siendo sus resultados plasmados en la tabla 7. El estudio de Lo et al (60) también analizó otros parámetros ya comentados en el apartado de resultados del test del hielo.



- **AChR:**

Únicamente un estudio de los seleccionados recogía la sensibilidad y especificidad de la determinación de anticuerpos AChR para la OMG (56), siendo estos resultados plasmados en la tabla 7.



Tabla 8: Resultados sensibilidad y especificidad

Prueba diagnóstica	Artículo	Sensibilidad	Intervalo de confianza 95%	Especificidad	Intervalo de confianza
Signo de Cogan	Mittal et al	0,59	0,43 - 0,73	1,00	0,50 – 1,00
	Apinyawasisuk et al	0,82	-	0,92	-
	Singman et al	0,75	-	0,99	-
	Van Stavern et al	0,50	-	0,917	-
Test de Bienfang	Apinyawasisuk et al	0,94	0,70 – 1,00	0,91	0,75 – 1,00
Test de Simpson	Mittal et al	0,80	0,66 - 0,90	0,63	0,26 – 0,90
	Kee et al	0,37	-	0,97	-
Test de hielo	Kubis et al	0,90	-	1,00	-
	Chatzistefanou et al	0,93	0,68 – 0,99	0,93(ptosis) 0,98(diplopía)	0,77 – 0,99 0,90 – 0,99
	Mittal et al	0,80	0,61 – 0,92	0,25	0,13 – 0,78
	Fakiri et al	0,92	0,62 – 1,00	0,79	0,56 – 0,92
	Lo et al	0,85	0,70 – 0,94	0,33	0,12 – 0,62
	Ramírez-Antúnez et al	0,89(ptosis) 0,88(oftalmoparesia)	0,64 – 0,98 0,51 – 0,97	0,99 0,99	0,78 – 1,00 0,6 – 1,00
	Giannoccaro et al	0,86	0,79 – 0,93	0,79	0,68 – 0,90
	Kee et al	0,43	-	1,00	-
	Park et al	0,38	-	0,97	-
Rest test	Kubis et al	0,50	-	1,00	-
Test de edrofonio	Mittal et al	0,88	0,82 – 1,00	0,50	0,09 – 0,91
SFEMG	Mittal et al	0,90	0,77 – 0,96	1,00	0,85 – 1,00
	Lo et al	1,00	0,94 – 1,00	0,22	0,07 – 0,44
	Gianconaro et al	0,94	0,89 – 0,98	0,79	0,56 – 0,90
RNS	Mittal et al	0,24	0,13 – 0,38	1,00	0,87 – 1,00
	Lo et al	0,14	0,06 – 0,25	0,90	0,70 – 0,99
	Ramírez-Antúnez et al	0,61	0,36 – 0,82	0,83	0,58- 0,96
AChR	Mittal et al	0,36	0,26 – 0,49	1,00	0,86 – 1,00



## 7. DISCUSIÓN

Este trabajo ha sido desarrollado alrededor de un caso clínico de un paciente con miastenia gravis ocular, el cual tiene la peculiaridad que todas las pruebas complementarias no clínicas realizadas resultaron negativas, por lo que, tanto los signos clínicos explorados como la realización de “bedside test” (test de edrofonio y test de hielo) fueron de gran utilidad. A raíz de este caso hemos realizado una revisión bibliográfica sobre la utilidad de estos signos y test para el diagnóstico de la miastenia gravis ocular mediante estudios que muestran sensibilidad y especificidad de estos, así como otros parámetros interesantes.

Los signos clínicos de miastenia gravis sometidos a estudio por los trabajos seleccionados han sido: el signo de Cogan, el test de Bienfang y el test de Simpson, de los cuales, fueron evaluados en nuestro paciente, el signo de Cogan y el test de Simpson, resultando negativo y positivo respectivamente. Otro signo explorado en el caso fue el signo de la cortina, siendo este positivo, y sobre el cual no hemos seleccionado ningún artículo que lo sometiera a estudio. En la mayoría de los trabajos seleccionados el signo de Cogan evidenció una sensibilidad baja a excepción del estudio de Apinyawasisuk et al, el cual obtuvo en sus resultados una sensibilidad del 82% (59). Por otro lado, la totalidad de los estudios seleccionados obtuvieron una especificidad alta para este signo. El signo de Cogan parece presentar una gran especificidad, lo que nos invita a pensar que encontrarlo en la exploración física nos podría orientar hacia el diagnóstico de OMG, sin ser este suficiente para su diagnóstico definitivo. Por otra parte, uno de estos cuatro estudios, el estudio de Van Stavert et al (58), muestra un alto valor predictivo negativo, del 97,1% , y un bajo valor predictivo positivo, del 25%, lo que nos hace pensar en todo lo contrario, aunque estos datos pueden estar alterados debido a que la población estudiada posee poca muestra de pacientes con OMG. Respecto al test de Bienfang, estudios como el de Apinyawasisuk et al (59) comparan este test con el signo de Cogan, sin obtener diferencias estadísticamente significativas en cuanto a sensibilidad y especificidad, por lo que al igual que el signo de Cogan, el test de Bienfang también nos orientaría hacia el diagnóstico de OMG. El último signo exploratorio sobre el que obtuvimos estudios fue el test de Simpson, el cual, al igual que el resto de los signos, mostró sensibilidad baja pero una alta



especificidad. Por esta razón y en base a los resultados de la revisión bibliográfica pensamos que la exploración de estos tres signos, aunque no existe evidencia científica suficiente para catalogarlos como pruebas de una alta sensibilidad y por lo tanto buenas pruebas de screening, sí pueden ser útiles en el caso de resultar positivas, puesto que nos orientaran hacia un diagnóstico de OMG. Esto sumado a que la exploración de estos signos es de lo más accesible, consideramos que puede resultar útil su exploración en la práctica clínica, siempre teniendo en cuenta que por si mismos no son suficientes para alcanzar un diagnóstico de confirmación.

En cuanto a los “bedside test”, como el test de hielo, el rest test o el test de edrofonio, hemos encontrado una mayor cantidad de artículos, sobre todo del test de hielo. Los estudios que analizan el test de hielo muestran una sensibilidad alta con una especificidad aceptable, a excepción de los estudios de Kee et al (57) y Park et al (63) que reflejan una sensibilidad baja, aunque la literatura respalda los resultados que reflejan una mayor sensibilidad (1,5). Algunos estudios como el de Chatzistefanou et al (64) estudiaron la sensibilidad y especificidad para esta prueba en pacientes con ptosis palpebral y en pacientes con diplopía, con la finalidad de encontrar diferencias entre ambos grupos, aunque los resultados de este estudio determinaron una falta de diferencia estadísticamente significativas entre ambos grupos. La elevada sensibilidad de esta prueba permite que sea utilizada como test de screening, y aunque los resultados obtenidos no muestran una baja especificidad, no se considera suficiente como diagnóstico de confirmación. Ante esto, algunos trabajos han estudiado la posibilidad de aumentar el rendimiento del test de hielo, ya sea modificando su procedimiento al combinar test de Simpson con test de hielo o realizando el test de hielo en dos ocasiones en días diferentes. Este es el caso de los trabajos de Kee et al (57) y de Park et al (63) respectivamente. En ambos estudios las pruebas combinadas test de Simpson-test de hielo y doble test de hielo, superaron de forma estadísticamente significativa en sensibilidad al test de hielo convencional. En definitiva, el test de hielo es una prueba muy interesante a realizar en la práctica clínica, no solo por su alta sensibilidad, también por su facilidad de realización, rapidez y buena tolerancia por parte del paciente.

Continuando con los bedside test, encontramos al rest test en el trabajo de Kubis et al (65) donde se evidencia una baja sensibilidad y una alta especificidad.



El rest test, aunque útil, tiene ciertas desventajas respecto a otras pruebas, y es que este requiere de una habitación donde dejar al paciente en penumbra durante 30 minutos, lo que en la práctica clínica no suele ser muy accesible. Por otro lado el test de edrofonio es también una prueba interesante, en el estudio de Mittal et al (56) se estima una alta sensibilidad con una baja especificidad. Este test de edrofonio posee como principal inconveniente la posibilidad de producir efectos adversos que, aunque son muy poco frecuentes, pueden conllevar cierto riesgo, como son bradicardia y broncoespasmo, por esto, y aun teniendo en cuenta su pequeña incidencia, algunos autores recomiendan monitorización cardiaca durante la prueba y disposición de atropina (1).

Otras pruebas diagnósticas como la SFEMG, la RNS o la detección de anticuerpos anti AChR fueron también sometidas a estudio en algunos de los trabajos seleccionados. La SFEMG obtuvo en la mayoría de los trabajos una alta sensibilidad acompañada de una también alta especificidad, siendo esta junto al test de hielo, la prueba más sensible para OMG, aunque sin ser ninguna de las dos suficientes para el diagnóstico definitivo. El estudio de Giannoccaro et al (62) evidenció un aumento de la especificidad del test de hielo y de la SFEMG al realizarse combinadas, es decir, al ser ambas positivas, respecto a esas mismas pruebas interpretadas de forma individual. Además de eso, el mismo trabajo estudió el rendimiento diagnóstico de la cada una de las pruebas, así como de ambas combinadas mediante el estudio del área bajo la curva ROC (AUC), aunque las diferencias encontradas tanto entre la SFEMG y el test de hielo, como las de estas pruebas estudiadas de forma individual como combinada, no fueron estadísticamente significativas. Otro estudio que calculó los mismos parámetros también para las pruebas de SFEMG, RNS y test de hielo fue el estudio llevado a cabo por Lo et al (60), en el cual si se evidenció una mejoría del rendimiento diagnóstico al emplear conjuntamente el test de hielo y la SFEMG. Respecto a la RNS los estudios destacan una baja sensibilidad con una alta especificidad, por lo que podría ser una buena prueba de confirmación diagnóstica, sobre todo si anteriormente se ha obtenido positividad para test de hielo o para la SFEMG. En el trabajo de Ramírez-Antúnez (66) se toma como valor referencia esta prueba para compararla con el test de hielo mediante el cálculo del índice kappa de



concordancia, con la finalidad de dar argumentos a favor de la validez del test de hielo. De esta forma se evidenció en este estudio una concordancia aceptable, del 0'43, para los pacientes con ptosis palpebral y una concordancia pobre, del 0'3, para los pacientes con oftalmoparesia, ambas superiores a la esperada por el azar, aunque sin la suficiente significancia estadística.

Por último, la detección de anticuerpos anti AChR, la cual solo se llevó a estudio en uno de los trabajos seleccionados, mostró una sensibilidad baja, del 36%, aunque una especificidad muy elevada. Por este motivo, tanto la detección de anticuerpos AChR como la positividad de la RNS tienen escasa utilidad como prueba de screening, pero un elevado valor diagnóstico confirmatorio, por lo que pueden ser de gran utilidad realizarlas en pacientes que hayan sido positivos para el test de hielo y refieran clínica compatible con esta entidad.

Esta revisión tiene ciertas limitaciones que quisiéramos comentar. En primer lugar, el número de artículos que estudia el valor diagnóstico de los signos exploratorios de la miastenia gravis ocular son escasos, por lo que a la hora de la selección de artículos no se pudo incluir un mayor número, ni tampoco trabajos que estudiaran todos los signos típicos, por lo que alguno de ellos, como el signo de la cortina o el signo de Peek, ha quedado fuera de los resultados de esta revisión bibliográfica. Además de esto, la mayoría de los trabajos que comparan dos o más pruebas son sobre el test de hielo, existiendo menos datos en relación a otros bedside test como el test de edrofonio o el rest test. Por último, creemos que sería de utilidad la elaboración de más estudios que evaluaran el rendimiento diagnóstico de los signos clínicos, tanto en solitario como combinados con otras pruebas, así como estudios que comparen otros bedside test con el test de hielo y la SFEMG ya que están parecen ser las pruebas con mayor rendimiento diagnóstico en lo que respecta a OMG.



## 8. CONCLUSIONES

1. La miastenia gravis ocular es una variante de la miastenia gravis autolimitada a la afectación de la musculatura extraocular, aunque puede generalizarse con el tiempo en la mitad de los casos.
2. La mayoría de los pacientes sufren esta generalización secundaria en los dos primeros años desde el debut de la clínica.
3. El mecanismo patogénico de la miastenia gravis consiste en una respuesta autoinmune contra estructuras de la membrana postsináptica de la placa motora, siendo más sensibles la de la musculatura extraocular, lo que explica la frecuente asociación de síntomas oculares.
4. En el diagnóstico de esta entidad, la clínica y la semiología tienen una gran importancia, pudiendo ser suficientes para su diagnóstico.
5. Las pruebas complementarias como determinación de anticuerpos o pruebas electrofisiológicas son útiles para la confirmación de diagnóstico, y tipo de miastenia en el caso de los anticuerpos antiMuSK en las formas bulbares, pero su negatividad no excluye el diagnóstico.
6. La base del tratamiento de esta entidad es el control sintomático, siendo de primera elección el uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa como la piridostigmina, y en el caso de no respuesta se asocian corticoides u otros inmunosupresores.
7. El pronóstico de esta enfermedad suele ser bueno, puesto que en la mayoría de los casos se logra un control de la sintomatología, además de ser frecuentes las remisiones espontáneas.



## BIBLIOGRAFÍA

1. O'hare M, Doughty C. Update on ocular myasthenia gravis. *Semin Neurol.* 2019;39(6):749–60.
2. Hendricks TM, Bhatti MT, Hodge DO, Chen JJ. Incidence, Epidemiology, and Transformation of Ocular Myasthenia Gravis: A Population Based Study. *Am J Ophthalmol.* 2019;205:99–105.
3. Koneczny I, Herbst R. Myasthenia Gravis: Pathogenic Effects of Autoantibodies on Neuromuscular Architecture. *Cells.* 2019;8(7):671–706.
4. Smith S V., Lee AG. Update on Ocular Myasthenia Gravis. *Neurol Clin [Internet].* 2017;35(1):115–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2016.08.008>
5. Al-Haidar M, Benatar M, Kaminski HJ. Ocular Myasthenia. *Neurol Clin [Internet].* 2018;36(2):241–51. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.01.003>
6. Fortin E, Cestari DM, Weinberg DH. Ocular myasthenia gravis: an update on diagnosis and treatment. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018;29(6):477–84.
7. Casetta I, Groppo E, De Gennaro R, Cesnik E, Piccolo L, Volpato S, et al. Myasthenia gravis: A changing pattern of incidence. *J Neurol.* 2010;257:2015–9.
8. Hehir MK, Silvestri NJ. Generalized Myasthenia Gravis: Classification, Clinical Presentation, Natural History, and Epidemiology. *Neurol Clin [Internet].* 2018;36:253–60. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.01.002>
9. Andersen JB, Engeland A, Owe JF, Gilhus NE. Myasthenia gravis requiring pyridostigmine treatment in a national population cohort. *Eur J Neurol.* 2010;17(12):1445–50.
10. Nagia L, Lemos J, Abusamra K, Cornblath WT, Eggenberger ER. Prognosis of Ocular Myasthenia Gravis: Retrospective Multicenter Analysis. *Ophthalmology [Internet].* 2015;122(7):1517–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.03.010>
11. Sommer N, Sigg B, Melms A, Weller M, Schepelmann K, Herzau V, et al. Ocular myasthenia gravis: Response to long term immunosuppressive treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;62(2):156–62.
12. Guyton AC, Hall JE. Excitación del músculo esquelético: transmisión neuromuscular y acoplamiento excitación-contracción. In: Bonet B, editor. *Tratado de fisiología médica.* 11th ed. Barcelona: Elsevier; 2007. p. 85–91.
13. Burden SJ, Huijbers MG, Remedio L. Fundamental molecules and mechanisms for forming and maintaining neuromuscular synapses. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):1–19.
14. Cetin H, Beeson D, Vincent A, Webster R. The Structure, Function, and Physiology of the Fetal and Adult Acetylcholine Receptor in Muscle. *Front Mol Neurosci.* 2020;13(September):1–14.
15. Yi JS, Guptill JT, Stathopoulos P, Nowak RJ, O'Connor KC. B cells in the pathophysiology of myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2018;57(2):172–84.
16. Luo J, Taylor P, Losen M, De Baets MH, Shelton GD, Lindstrom J. Main immunogenic region structure promotes binding of conformation- dependent myasthenia gravis autoantibodies, nicotinic acetylcholine receptor conformation maturation, and agonist



- sensitivity. *J Neurosci.* 2009;29(44):13898–908.
17. Fichtner ML, Jiang R, Bourke A, Nowak RJ, O'Connor KC. Autoimmune Pathology in Myasthenia Gravis Disease Subtypes Is Governed by Divergent Mechanisms of Immunopathology. *Front Immunol.* 2020;11(May).
  18. Gilhus NE, Skeie GO, Romi F, Lazaridis K, Zisimopoulou P, Tzartos S. Myasthenia gravis - Autoantibody characteristics and their implications for therapy. *Nat Rev Neurol [Internet].* 2016;12(5):259–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2016.44>
  19. Vincent A. ANTIBODIES AND RECEPTORS: From Neuromuscular Junction to Central Nervous System. *Neuroscience [Internet].* 2020;439:48–61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.03.009>
  20. Zhang B, Tzartos JS, Belimezi M, Ragheb S, Bealmear B, Lewis RA, et al. Autoantibodies to lipoprotein-related protein 4 in patients with double-seronegative myasthenia gravis. *Arch Neurol.* 2012;69(4):445–51.
  21. Robert OH, Griggs RC. Orbicularis The ' Peek ' Sign of Myasthenia Gravis. *Arch Ophthalmol.* 1979;97:677–9.
  22. Sanders D, Massey J. Clinical features of myasthenia gravis. In: *Handbook of Clinical Neurology.* A.G. Engel. Durham: Elsevier B.V.; 2008. p. 229–52.
  23. Gorelick PB, Rosenberg M, Pagano RJ. Enhanced Ptosis in Myasthenia Gravis. *Arch Neurol.* 1981;38:531.
  24. Gay AJ, Salmon ML, Windsor CE. Hering's Law, the Levators, and their Relationship in Disease States. *Arch Ophthalmol.* 1967;77(2):157–60.
  25. Dinkin M. Diagnostic Approach to diplopia. *Continuum (N Y).* 2014;20(4):942–65.
  26. Toyka K V. Ptosis in myasthenia gravis: Extended fatigue and recovery bedside test. *Neurology.* 2006;67(8):1524.
  27. Misra UK, Kalita J, Singh VK, Kumar S. A study of comorbidities in myasthenia gravis. *Acta Neurol Belg [Internet].* 2020;120(1):59–64. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13760-019-01102-w>
  28. Gilhus NE, Nacu A, Andersen JB, Owe JF. Myasthenia gravis and risks for comorbidity. *Eur J Neurol.* 2014;0(1):1–7.
  29. Owe JF, Daltveit AK, Gilhus NE. Causes of death among patients with myasthenia gravis in Norway between 1951 and 2001. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(2):203–7.
  30. Pedersen EG, Pottegård A, Hallas J, Friis S, Hansen K, Jensen PEH, et al. Myasthenia and risk of cancer: A population-based case-control study. *Eur J Neurol.* 2014;21(5):773–8.
  31. Ing EB, Ing SY, Ing T, Ramocki JA. The complication rate of edrophonium testing for suspected myasthenia gravis. *Can J Ophthalmol [Internet].* 2000;35(3):141–5. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0008-4182\(00\)80007-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0008-4182(00)80007-1)
  32. Pasnoor M, Dimachkie MM, Farmakidis C, Barohn RJ. Diagnosis of Myasthenia Gravis. *Neurol Clin [Internet].* 2018;36(2):261–74. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.01.010>



33. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: Subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol* [Internet]. 2015;14(10):1023–36. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00145-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00145-3)
34. Sieb JP. Myasthenia gravis: An update for the clinician. *Clin Exp Immunol*. 2014;175(3):408–18.
35. Evoli A, Alboini PE, Damato V, Iorio R, Provenzano C, Bartoccioni E, et al. Myasthenia gravis with antibodies to MuSK: An update. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1412:82–9.
36. Zisimopoulou P, Evangelakou P, Tzartos J, Lazaridis K, Zouvelou V, Mantegazza R, et al. A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis. *J Autoimmun* [Internet]. 2014;52:139–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2013.12.004>
37. Zambelis T, Kokotis P, Karandreas N. Repetitive nerve stimulation of facial and hypothenar muscles: Relative sensitivity in different Myasthenia Gravis subgroups. *Eur Neurol*. 2011;65(4):203–7.
38. Howard JF. Electrodiagnosis of Disorders of Neuromuscular Transmission. *Phys Med Rehabil Clin N Am* [Internet]. 2013;24(1):169–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmr.2012.08.013>
39. Bollu P. Single-Fiber EMG [Internet]. 2019 [cited 2021 May 10]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1832855-overview>
40. Juel VC. Single fiber electromyography [Internet]. 1st ed. Vol. 160, *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2019. 303–310 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-64032-1.00019-9>
41. Valls-Canals J, Povedano M, Montero J, Pradas J. Stimulated single-fiber EMG of the frontalis and orbicularis oculi muscles in ocular myasthenia gravis. *Muscle and Nerve*. 2003;28(4):501–3.
42. Guan YZ, Cui LY, Liu MS, Niu JW. Single-fiber electromyography in the extensor digitorum communis for the predictive prognosis of ocular myasthenia gravis: A retrospective study of 102 cases. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(20):2783–6.
43. Baruca M, Leonardis L, Podnar S, Hojs-Fabjan T, Grad A, Jerin A, et al. Single fiber EMG as a prognostic tool in myasthenia gravis. *Muscle and Nerve*. 2016;54(6):1034–40.
44. Liou D, Shrager J. Thymic tumour [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 10]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1194>
45. Chao Y-S, Argáez C. Video-Oculography for the Diagnosis of Ocular Myasthenia Gravis: A Review of Diagnostic Accuracy, Cost-Effectiveness, and Guidelines [Internet]. *Video-Oculography for the Diagnosis of Ocular Myasthenia Gravis: A Review of Diagnostic Accuracy, Cost-Effectiveness, and Guidelines*. Ottawa; 2019. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31525000>
46. Wang L, Zhang Y, He M. Clinical predictors for the prognosis of myasthenia gravis. *BMC Neurol*. 2017;17(1):1–6.
47. Díaz-Maroto I, García-García J, Sánchez-Ayaso PA, Alcahut-Rodríguez C, Gonzalez-Villar E, Pardal-Fernandez JM, et al. Miastenia gravis ocular y factores asociados al desarrollo de



- una generalización secundaria: descripción de una serie española. *Neurología*. 2020;1–7.
48. Sabre L, Maddison P, Wong SH, Sadalage G, Ambrose PA, Plant GT, et al. miR-30e-5p as predictor of generalization in ocular myasthenia gravis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6(2):243–51.
  49. Cornblath WT. Treatment of ocular myasthenia gravis. *Asia-Pacific J Ophthalmol*. 2018;7(4):257–9.
  50. Wong SH, Plant GT, Cornblath W. Does treatment of ocular myasthenia gravis with early immunosuppressive therapy prevent secondarily generalization and should it be offered to all such patients? *J Neuro-Ophthalmology*. 2016;36(1):98–102.
  51. Benatar M, McDermot M, Sanders D, Wolfe G, Barohn R, Nowak R, et al. Efficacy of Prednisone for the Treatment of Ocular Myasthenia (EPITOME): A Randomized Controlled Trial. *Muscle Nerve*. 2016;53(3):363–369.
  52. Dhillon S. Eculizumab: A Review in Generalized Myasthenia Gravis. *Drugs* [Internet]. 2018;78(3):367–76. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0875-9>
  53. Zhu K, Li J, Huang X, Xu W, Liu W, Chen J, et al. Thymectomy is a beneficial therapy for patients with non-thymomatous ocular myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*. 2017;38(10):1753–60.
  54. Phillips B, Ball C, Sackett D, Badenoch D, Straus S, Haynes B, et al. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009) [Internet]. 2009. Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>
  55. Primo J. Niveles de evidencia y grados de recomendación (I/II). *Enferm inflamatoria Intest al día*. 2003;2(2):39–42.
  56. Mittal MK, Barohn RJ, Pasnoor M, McVey A, Herbelin L, Whittaker T, et al. Ocular myasthenia gravis in an academic neuro-ophthalmology clinic: Clinical features and therapeutic response. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2011;13(1):46–52.
  57. Kee HJ, Yang HK, Hwang JM, Park KS. Evaluation and validation of sustained upgaze combined with the ice-pack test for ocular myasthenia gravis in Asians. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2019;29(4):296–301. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2018.12.011>
  58. Van Stavern GP, Bhatt A, Haviland J, Black EH. A prospective study assessing the utility of Cogan's lid twitch sign in patients with isolated unilateral or bilateral ptosis. *J Neurol Sci*. 2007;256(1–2):84–5.
  59. Apinyawasisuk S, Zhou X, Tian JJ, Garcia GA, Karanjia R, Sadun AA. Validity of Forced Eyelid Closure Test: A Novel Clinical Screening Test for Ocular Myasthenia Gravis. *J Neuro-Ophthalmology*. 2017;37(3):253–7.
  60. Lo YL, Najjar RP, Teo KY, Tow SL, Loo JL, Milea D. A reappraisal of diagnostic tests for myasthenia gravis in a large Asian cohort. *J Neurol Sci* [Internet]. 2017;376:153–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2017.03.016>
  61. Fakiri MO, Tavy DLJ, Hama-Amin AD, Wirtz PW. Accuracy of the ice test in the diagnosis of myasthenia gravis in patients with ptosis. *Muscle Nerve*. 2013;48(6):902–4.

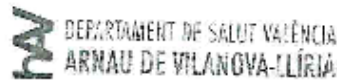


62. Giannoccaro MP, Paolucci M, Zenesini C, Di Stasi V, Donadio V, Avoni P, et al. Comparison of ice pack test and single-fiber EMG diagnostic accuracy in patients referred for myasthenic ptosis. *Neurology*. 2020;95(13):e1800–6.
63. Park JY, Yang HK, Hwang JM. Diagnostic value of repeated ice tests in the evaluation of ptosis in myasthenia gravis. *PLoS One*. 2017;12(5):1–9.
64. Chatzistefanou KI, Kouris T, Iliakis E, Piaditis G, Tagaris G, Katsikeris N, et al. The Ice Pack Test in the Differential Diagnosis of Myasthenic Diplopia. *Ophthalmology* [Internet]. 2009;116(11):2236–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.04.039>
65. Kubis KC, Danesh-Meyer H V., Savino PJ, Sergott RC. The ice test versus the rest test in myasthenia gravis. *Ophthalmology*. 2000;107(11):1995–8.
66. Ramírez-Antúnez ÁG, García-Ramos G, Estañol-Vidal B, Juárez-Flores A. Validation of the ice pack test in ophthalmoparesis due to myasthenia gravis. *Rev Neurol*. 2013;57(9):385–95.
67. Singman EL, Matta NS, Silbert DI. Use of the Cogan lid twitch to identify myasthenia gravis. *J Neuro-Ophthalmology*. 2011;31(3):239–40.



## ANEXOS

- Dictamen del comité de ética de investigación



CEIm: 03/2021

D. Alberto Parra Gasent Vicepresidente del **Comité de Ética de la Investigación con medicamentos** del Departamento Arnau de Vilanova-Llíria de Valencia

### INFORMA

Reunidos los miembros del Comité Ético de Investigación con medicamentos del Hospital Arnau de Vilanova, en su sesión ordinaria del día **24 de Febrero de 2021** (acta **02/2021**), y una vez estudiada la documentación presentada por los Dres. **ISABEL ESTURI NAVARRO** y **CARLOS PERLA MUEDRA** en calidad de Investigadores Principales, del servicio de Oftalmología y Neurología del Hospital Arnau de Vilanova-Llíria; tiene a bien informar que el proyecto de investigación titulado: **“Proyecto de revisión Bibliográfica Retrospectiva de los siguientes cinco casos identificados con distintas patologías y signos clínicos neuro-oftalmológicos”**:

- 1) Revisión de manifestaciones oftalmológicas por la lesión de la vía óptica en craneofaringioma.
- 2) Revisión de Neuropatía Óptica Tóxica por Infliximab.
- 3) Revisión de Manifestaciones neurooftalmológicas del Ictus Isquémico localizado en el cuerpo geniculado lateral de la vía óptica.
- 4) Revisión de signos clínicos oculares en la miastenia gravis.
- 5) Revisión del Síndrome de Tolosa Hunt del ápex orbitario.

Se emite **DICTAMEN FAVORABLE** a la realización de dicho proyecto, en el Hospital Arnau de Vilanova-Llíria.

Y para que conste, lo firma en Valencia con fecha 24 de Febrero del 2021.

Fdo.: D. Alberto Parra Gasent

Vicepresidente del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos.



# REVISIÓN DE LOS SIGNOS CLÍNICOS OCULARES EN MIASTENIA GRAVIS



Universidad  
Católica de  
Valencia  
San Vicente Mártir

DEPARTAMENT DE SALUT VALÈNCIA  
ARNAU DE VILANOVA-LLÍRIA

FACULTAD DE MEDICINA  
Y CIENCIAS DE LA SALUD

Autor: **Jorge Ramón Benlloch**

Director: **Dr. Carlos Perla Muedra**

## Introducción

La miastenia gravis es una patología autoinmune que afecta a la membrana postsináptica de la placa motora provocando debilidad muscular con fatigabilidad. En esta entidad encontramos un subtipo que únicamente presenta sintomatología ocular, denominado **miastenia gravis ocular**, la cual posee una clínica característica de ptosis, diplopía que aumenta a lo largo del día y **signos oculares** propios que nos pueden ser útiles para su diagnóstico.

## Hipótesis

La miastenia gravis es una patología que suele presentar una clínica y semiología muy característica, que nos orienta hacia su diagnóstico. Sobre todo adquiere una gran importancia en el diagnóstico de su forma ocular, debido a que las pruebas complementarias resultan negativas en la mayoría de pacientes. La pregunta que buscamos esclarecer con este trabajo es, cuan útil es esta exploración física de los signos propios de la miastenia gravis en su diagnóstico.

## Objetivos

**Objetivo principal:** Revisar los signos propios de la exploración ocular en la miastenia gravis, así como los test conocidos como test "a pie de cama" típicos de esta entidad a partir de un caso clínico diagnosticado como miastenia gravis ocular.

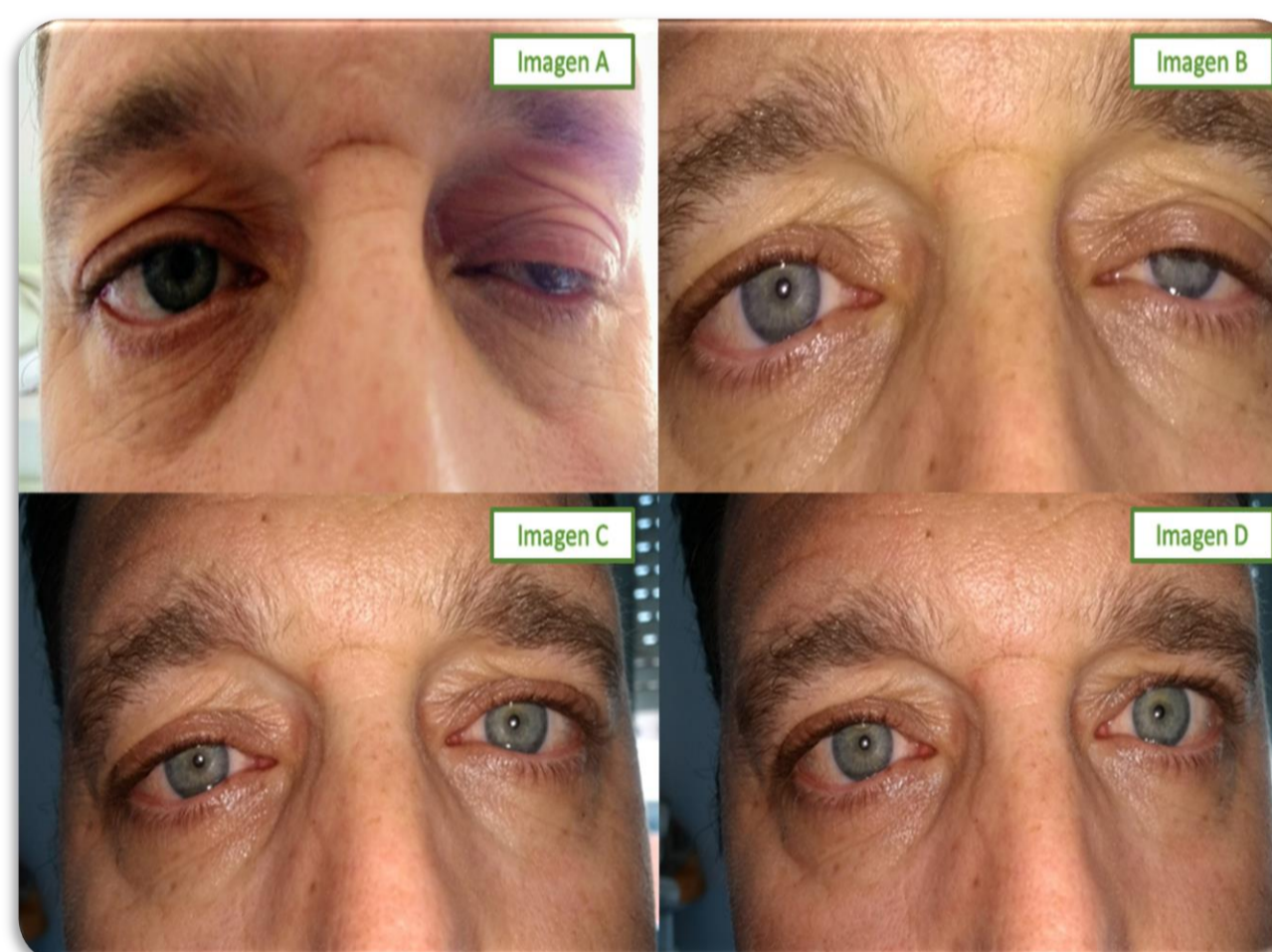
**Objetivos secundarios:** Revisar la sensibilidad y especificidad de la combinación de los signos oculares comparando su rendimiento diagnóstico con otras pruebas complementarias.

## Material y métodos

Se realizó una búsqueda mediante las bases de datos MEDLINE (Pubmed) e ISI Web of Knowledge (Web Of Science). A partir de estas búsquedas se incluyeron estudios de casos y controles, de cohortes y transversales sobre los signos clínicos, bedside test y otras pruebas complementarias, y se excluyeron los artículos que no profundizaran en los aspectos a revisar, de forma que, finalmente, se obtuvieron 12 artículos.

## Resultados

Varón de 41 años que presenta ptosis palpebral en ojo izquierdo desde hace un mes, la cual desaparece tras descanso nocturno y empeora a lo largo del día, sin diplopía, ni disfonía ni disfagia. A la exploración física presenta ptosis palpebral izquierda, signo de Cogan negativo, test de hielo positivo y test de edrofonio positivo, serología para anticuerpos anti AChR y MuSK negativa, así como pruebas de electrodiagnósticos RNS y SFEMG negativas.



## Conclusiones

- 1 La miastenia gravis ocular es una variante de la miastenia gravis que está autolimitada a la afectación de musculatura extraocular, aunque puede generalizar de forma secundaria, proceso que normalmente ocurre en los primeros dos años tras el debut.
- 2 La placa motora de la musculatura extraocular es más susceptible a la respuesta autoinmune de la miastenia, lo que explica la frecuencia de los signos oculares
- 3 Los signos clínicos oculares son característicos y pueden ser diagnósticos aunque las pruebas complementarias (determinación de anticuerpos y estudios neurofisiológicos) sean negativas.
- 4 Los signos oculares suelen responder al control sintomático con piridostigmina y en el caso de no respuesta a inmunosupresores.
- 5 El pronóstico suele ser bueno puesto que la gran mayoría de los casos logran control sintomático, además de ser frecuentes las remisiones espontáneas